



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA FEKAL
KALPROTEKTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

CEVHER BURCU ÇANGA

DÜZCE-2021



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA FEKAL
KALPROTEKTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. CEVHER BURCU ÇANGA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi SALİH TOKMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DÜZCE-2021

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan ve eğitim sürecimde değerli katkıları olan Dr.Öğr.Üyesi Salih TOKMAK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Onur EŞBAH'a, Prof. Dr. Tansu Sav'a, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ'e, Doç. Dr. Atilla ÖNMEZ'e, Doç. Dr. Serkan TORUN'a, Doç. Dr. Türkay Akbaş'a Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ'e,

İhtisasa beraber başladığım, her zorlukta her daim yanımda olan ve ailem olan kıymetli eşkıdemlerim Hale Tuğba YEL ve Aykut ADIYAMAN'a, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Sibel ÇETİN ve Şeyma ÖZDEMİR AYTEKİN'e,

Her zaman örnek aldığım, zor zamanlarda yanımda olan, aile gibi olduğumuz sevgili kıdemlim Gülşah ALTUN ve eşi Buğra ALTUN'a,

Birçok zorlukla baş eden, yılmadan çalışan, sayısız nöbeti beraber tuttuğum ve asla unutamayacağım anılar biriktirdiğim sevgili dahiliye asistan ekibine;

Dört yıl keyifle çalıştığım, her daim yardımcı olan servis sorumlusu Tuğba Hanım ve servis hemşire ekibine, sekreterlere, diyaliz sorumlusu Şerife Hanım ve tüm diyaliz hemşirelerine, kemoterapi sorumlusu Nurhayat Hanım ve tüm kemoterapi hemşirelerine ve sekreterlerimiz Sultan ve Funda Hanım'a, gastroenteroloji ünitesi sorumlumu hemşiremiz Fatma Hanım ve tüm hemşirelere, dahiliye polikliniklerinin tüm yükünü sırtlayan Esra Hanım'a,

Bugünlere gelmem de büyük emekleri olan, bana yol gösteren, her zorluğu beraber aştığım canım Annem, Babam ve kardeşlerim Burak ve Bahadır'a,

Her zaman yanımda olan, bana ve hayatıma anlam katan, hayat ışığım sevgili eşim Halit Berk ÇANGA'ya ve ikinci aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Cevher Burcu ÇANGA

DÜZCE/2021

ÖZET

Amaç: Akut pankreatit (AP), pankreasın lokal hasarına, sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna ve organ yetmezliğine neden olabilecek bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Dünya genelinde, yüksek morbiditeye ve yüksek tedavi maliyetlerine sebep olmaktadır. Kalprotektin; nötrofillerin sitoplazmasında bulunan, immunmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliklere sahip olan, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. İnflamatuvar durumlarda nötrofillerin parçalanması sonucu sitoplazmadan çıkarak serbest hale geçer. Son zamanlarda birçok inflamatuvar hastalığın aktivitesi ile kalprotektin düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmamızda AP tanılı hastalardaki fekal kalprotektin düzeyindeki artışı ve hastalığın şiddeti ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 10.10.2020-10.09.2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı servisine AP tanısı ile yatırılan 49 hasta ve 29 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Hasta ve kontrol grubunun fekal kalprotektin değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda fekal kalprotektin değerleri hasta yaşı, laboratuvar parametreleri, AP şiddet skorlamaları ve hastane yatış süreleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Kalprotektin değeri AP tanılı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. Fekal kalprotektin değeri yaş ve c reaktif protein (CRP) değeri ile istatistiki olarak anlamlı düzeyde ilişki göstermiş olup diğer laboratuvar parametreleri, Ranson skoru, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE-II) skoru ve pankreatit şiddet sınıflaması ile korelasyon göstermedi. Ayrıca hastanede yatış süresi ile kalprotektin değeri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, fekal kalprotektin değerinin AP tanılı hastalarda arttığı gösterildi. Ayrıca fekal kalprotektin değerleri ile CRP değerleri arasında korelasyon saptandı. Kalprotektin akut pankreatit tanısında non-invaziv bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: kalprotektin; pankreatit, c reaktif protein; eritrosit sedimentasyon değeri, APACHE-II

SUMMARY

Objective: Acute pancreatitis (AP) is a gastrointestinal system disease that can cause local damage to the pancreas, systemic inflammatory response syndrome and organ failure. It causes high morbidity and high treatment costs worldwide. Calprotectin is a calcium-binding protein found in the cytoplasm of neutrophils which has immunomodulatory, antimicrobial and ant proliferative properties. In inflammatory conditions, it is released from the cytoplasm because of fragmentation of neutrophils. Recently, a relationship has been found between the activity of many inflammatory diseases and the level of calprotectin. In this study, we aimed to examine the increase in fecal calprotectin level in patients with AP and its relationship with the severity of the disease.

Materials and Methods: Our study included 49 patients and 29 healthy volunteers who were hospitalized with the diagnosis of AP at Duzce University Department of Internal Medicine between 10.10.2020-10.09.2021. The fecal calprotectin values of the patient and control groups were compared. In the patient group, relations between fecal calprotectin, patient age, laboratory parameters, AP severity scores and hospitalization times were investigated.

Results: Fecal calprotectin was significantly higher in patients with AP compared to the control group. Fecal calprotectin showed a statistically significant correlation with age and c-reactive protein (CRP), but did not correlate with other laboratory parameters, Ranson score, acute physiology and chronic health assessment (APACHE-II) score and pancreatitis severity classification. In addition, no significant difference was found between the length of hospital stay and the calprotectin value.

Conclusion: In this study, we showed that fecal calprotectin is increased in patients with AP. In addition, a correlation was found between fecal calprotectin and CRP. Fecal calprotectin can be used as a non-invasive marker in the diagnosis of acute pancreatitis.

Key words: calprotectin; pancreatitis, c-reactive protein; erythrocyte sedimentation value, APACHE-II

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pankreas	3
2.1.1. Pankreasın embriyolojisi ve histolojisi.....	3
2.1.2. Anatomisi	3
2.1.3. Fizyolojisi	4
2.2. Akut Pankreatit	6
2.2.1. Akut pankreatit tarihçesi.....	6
2.2.2. Akut pankreatit tanımı ve insidansı.....	6
2.2.3. Patogenez.....	8
2.2.4. Etiyoloji	9
2.3. Tanı	14
2.4. Klinik Bulgular	15
2.5. Laboratuvar Bulguları.....	16
2.6. Görüntüleme Yöntemleri	17
2.7. Akut Pankreatit Şiddeti ve Sınıflandırması	19

2.8.	Akut Pankreatit Komplikasyonları	23
2.8.1.	Lokal Komplikasyonlar	23
2.8.2.	Sistemik komplikasyonlar	25
2.9.	Akut Pankreatit Tedavisi	26
2.10.	Fekal Kalprotektin.....	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1.	Gaita Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Kalprotektin Düzeyinin Ölçümü.	33
3.2.	İstatiksel Yöntemler.....	35
4.	BULGULAR.....	36
5.	TARTIŞMA	45
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7.	KAYNAKLAR.....	51

ŞİMGELER VE KISALTMALAR

AP	: Akut Pankreatit
APACHE	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
AST	: Alanin aminotransferaz
BISAP	: Yatakbaşı Akut Pankreatit Şiddet Skoru
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
CASR	: Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Düzenleyici
CLDN2	: Klaudin 2
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID	: Koronavirüs Hastalığı
CPA1	: Karboksipeptidaz 1
CRP	: C-Reaktif Protein
CTRC	: Kimotripsin C Geni
CTSB	: Katepsin B
DAMPS	: Hasar İlişkili Moleküler Pattern
DİK	: Dissemine İnvasküler Koagülopati
EBV	: Epstein-Barr Virüs

ELISA	: Enzim Bağımlı İmmunosorbent Deneyi
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
ESD	: Eritrosit Sedimentasyon Değeri
GLP-1	: Glukagon Benzeri Protein
HBV	: Hepatit B Virüsü
HIV	: İnsan Yetmezlik Virüsü
HSV	: Herpes Simplex Virüs
IGG	: Immunoglobulin G
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KDA	: Kilodalton
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MODS	: Mutiple Organ Disfonksiyon Sendromu
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAN	: Poliartritis Nodosa
PMN	: Polimorfonükleer Lökosit
PRSS1	: Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritromatozis
SPINK1	: Serin Proteaz Kazal Baskılayıcı Tip-1
SVO	: Serebrovasküler Olay

TAP	: Tripsinojen Aktivasyon Peptidi
TNF	: Tumor Nekrozitan Faktör
WON	: Walled-Off Nekroz
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



TABLULAR

Tablo 1. Akut pankreatit etiyolojisi	10
Tablo 2. Ranson kriterleri	20
Tablo 3. APACHE II skorlama sistemi	21
Tablo 4. SIRS kriterleri	21
Tablo 5. BISAP skorlaması	22
Tablo 6. Balthazar skorlaması	23
Tablo 7. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik verileri.....	36
Tablo 8. Hastaların laboratuvar verileri.....	38
Tablo 9. Atlanta şiddet ölçeğine göre gruplara ayrılmış hastaların demografik, hastane kalış süreleri, hastalık şiddetleri, Ranson, Balthazar, Apache skor ortalamaları.....	40
Tablo 10. Atlanta Şiddet ölçeğine göre gruplara ayrılmış hastaların laboratuvar verileri	43
Tablo 11. Kalprotektin düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyon analizi	44

ŞEKİLLER

Şekil 1. Örneklerin plakada görünüşleri	34
Şekil 2. Kalprotektin saptama eğrisi.....	35
Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarının kalprotektin düzeylerinin nokta dağılım grafiği ile karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortanca ve 1.-3. çeyrek değerlerini göstermektedir.	39
Şekil 4. Hastalar Atlanta skorlarına göre gruplandırıldığında, kalprotektin düzeylerinin nokta dağılım grafiği ile karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortanca ve 1.-3. çeyrek değerlerini göstermektedir.....	41
Şekil 5. Hastalar Balthazar skorlarına göre gruplandırıldığında kalprotektin düzeylerinin nokta dağılım grafiği ile karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortanca ve 1.-3. çeyrek değerlerini göstermektedir.....	41
Şekil 6. Hasta Ranson skorlarına göre gruplandırıldığında kalprotektin düzeylerinin nokta dağılım grafiği ile karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortanca ve 1.-3. çeyrek değerlerini göstermektedir.	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

AP, pankreasın akut inflamasyonu ile seyreden bir hastalıdır. İnaktif halde olan pankreas enzimlerinin aktifleşip kendi dokusuna zarar vermesi ile oluşur. AP lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen, hafif ödematöz pankreatitten nekrozitan pankreatite kadar ilerleyebilen, sık görülen bir hastalıdır. Hafif seyreden pankreatitte mortalite oranı %3'lerde iken nekrozitan pankreatitte mortalite oranı % 19'lara kadar çıkabilir¹⁻³. AP insidansı yıllar içinde giderek artış göstermiş olup Avrupa'da 4,7-100/100.000 olarak görülme sıklığı bildirilmiştir. Hastalık etiolojisini ise çoğunlukla safra kesesi taşları ve alkol oluşturmaktadır. Amerika'da daha çok alkole bağlı pankreatit ilk sırada görülürken, ülkemizde safra taşlarına bağlı pankreatit daha sık görülmektedir⁴.

Intestinal inflamasyon, AP'de meydana gelen sistemik inflamasyon ve bozulmuş kan dolaşımına bağlı meydana gelir ve bakteriyel translokasyona sebep olarak sıvının ve ya nekrozun enfekte olmasına sebep olur⁵. İlginçtir ki, asiner hücrelerde yer alan toll-like reseptörler gibi patojen algılayan reseptörleri uyararak pankreas parankiminde infamasyona sebep olup, aynı zamanda AP gelişimi için tetikleyici de olabilir⁶.

AP hastalık ciddiyetini belirlemek amacı ile birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. En çok kullanılan skorlamalar; Ranson, APACHE-II ve yatakbaşı akut pankreatit şiddet skoru (BISAP) skorlamalarıdır. BISAP skorlaması son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve kolaylıkla uygulanabilir. Ranson kriterleri AP'de ilk kullanılan kriterlerden biridir. Hastalar hastaneye yatış zamanı ve yatışın 48.saatindeki verilerle değerlendirilir. Kriterler biliyer ve non-biliyer olarak değerlendirilir. Non-biliyer pankreatit 11 parametre ile değerlendirilirken, biliyer pankreatit 10 parametre ile değerlendirilir^{7,8}. APACHE-II skorlaması ise ilk olarak kritik hastaları değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır. Hastalar ilk değerlendirildiklerinde ve takipte de kullanılabilir. Yoğun bakım hasta takibinde sık olarak kullanılan APACHE-II skorlamasının birçok parametre içermesi ve pankreatite spesifik olmaması sebebi ile klinik kullanımı zordur^{7,9}. Bu skorlamalarda APACHE-II \geq 8, Ranson \geq 3 ve BISAP \geq 3 olması hastalığın şiddetli gideceğini öngörmektedir^{10,11}.

CRP, karaciğerden artan interlökin (IL) 1 ve IL-6'ya karşı salgılanan akut faz reaktanıdır. Literatürde CRP'nin ilk 48 saatte 15 mg/dL'den fazla olmasının, yüksek sensivite ve spesifite ile AP şiddetini belirttiğine dair yayınlar mevcuttur. AP şiddetini belirlemede kullanılan en yararlı laboratuvar parametrelerinden biridir¹².

Kalprotektin esas olarak nötrofillerin sitoplazmasında bulunan immümodülatör ve antimikrobiyal özelliğe sahip olan bir proteindir. Kalprotektin mevcut inflamasyona yanıt olarak salınan bir proteindir. Bu sebeple birçok inflamasyonla seyreden hastalıkta düzeyi çalışılmıştır¹³. Fekal kalprotektin "bağırsağın CRP'si" olarak nitelendirilmiştir. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır¹⁴. Hastalığın tanı ve takibinde kullanılan bir parametredir. Remisyon döneminde azalma gösterirken relaps döneminde artış göstermesi ile non-invaziv test olarak kolaylıkla uygulanması önemlidir. Bunun yanı sıra romatoid artirit, ankilozan spondilit, Çölyak hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda ve malignitelerde de kullanılmıştır¹⁵⁻¹⁷.

Bu bilgiler ışığında, lokal ve/veya sistemik inflamasyon ile karakterize AP tanılı hastalarda fekal kalprotektin ile hastalık tanısı ve şiddeti arasında ilişki olduğu düşünülebilir. Biz de çalışmamızda böyle bir ilişki olup-olmadığını ve varsa hastalık şiddeti ile korele olup-olmadığını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

2.1.1. Pankreasın embriyolojisi ve histolojisi

Pankreas gebeliğin dördüncü haftasından itibaren oluşmaya başlar. Ön bağırsaktan (foregut) ön ve arka tomurcuk şeklinde oluşur. Erişkinde ön pankreastan; pankreas başının kaudal parçası ve uncinat çıkıntı gelişir. Gövde, başın kranial parçası ve kuyruk ise arka pankreastan gelişir. Arka pankreas kanalının büyük bir kısmı ile ön pankreas kanalı birleşerek ana pankreas kanalı olarak da bilinen Wirsung kanalını oluşturur. Arka pankreas kanalının kalan kısmı ise Vater papillasının üzerinden minör papilladan duodenuma açılır. Bu oluşan kanal Santorini kanalı olarak da bilinir.

Pankreasta yer alan asinüslerden ve langerhans adacıklarından çeşitli salgılar üretilir. Asinüslerden sindirim enzimleri sentezlenirken, langerhans adacıklarından ise hormon sentezi gerçekleşir. Pankreasın kanal epiteli tek katlı kübik epiteldir. Seröz salgı oluşturan ekzokrin asinüslerin yapısı ise tek katlı piramidal epitelden oluşur.

2.1.2. Anatomisi

Pankreas karın arka duvarında, 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, J-şekilli, lobüle, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkinde pankreasın ortalama ağırlığı 80-90 gr, uzunluğu 12-20 cm, eni ise 3 cm'dir. Pankreasın önünde mide ve transvers mezokolon, sağında duodenum, solunda dalak ve üst tarafında bursa omentalis ve aşağısında omentum majus ile komşuluğu bulunur. Pankreas baş, gövde, kuyruk, boyun ve uncinat çıkıntı olmak üzere beş kısımdan oluşur. Pankreas gövde ön yüzü midenin arka yüzü ile komşudur ve periton ile örtülüdür. Pankreas gövde arka yüzü peritonsuzdur. Retroperitoneal bölgede yer alan pankreasın en hareketli kısmı kuyruk kısmı olup dalak hilusuna kadar uzanmaktadır¹⁸.

Pankreasın ana kanalı Wirsung kanalı olup bu kanal 15-20 cm uzunluğundadır ve duodenum 2.kısımında yer alan Vater papillasına açılır. Pankreasın ön ve üst kısmının salgısını taşıyan diğer bir kanalı ise Santorini kanalıdır¹⁸.

Pankreasın hem sempatik hem de parasempatik inervasyonunu çöliak ganglion sağlar.

Pankreasın arteriyel beslenmesi süperior mezenterik arter ve çölyak truncus aracılığıyla olmaktadır. Pankreasın venöz beslenmesi ise arteriyel beslenmesine göre daha yüzeyledir ve artere paralel olarak seyredir. Üstte yer alan pankreatikoduodenal ven, vena portaya açılırken altta yer alan pankreatikoduodenal ven, superior mezenterik vene dökülür¹⁹.

Pankreasın lenfatik kanalları, sıklıkla arter ve vena paralel olarak seyredir. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine sonrasında ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, bağırsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine dökülür²⁰.

2.1.3. Fizyolojisi

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgıları olan bir bezdir. Pankreasın büyük bölümünü asinüsler oluşturur. Asinüsler sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumludur. Langerhans adacıkları ise endokrin salgı yapımından sorumlu kısımdır²¹.

2.1.3.1. Endokrin fonksiyonu

Langerhans adacık hücreleri üç tip hücreden meydana gelmektedirler. Langerhans hücrelerinin %60-80'ini oluşturan β -hücrelerinden insülin ve fonksiyonu tam belli olmayan amilin, %10-20'sini oluşturan α -hücrelerinden glukagon, yaklaşık %10'unu oluşturan delta hücrelerinden ise somatostatin salgılanmaktadır²².

2.1.3.2. Ekzokrin fonksiyonu

Pankreasın esas ekzokrin salgı ünitesi asinüslerdir. Asinüslerden günde ortalama 1500-2000 mL berrak, izotonik ve alkali (pH: 7.6-8) salgı üretilmektedir. Bu salgıda sindirim enzimleri, anyonlar ve katyonlar yer almaktadır. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyumdur. Anyonlar ise klor ve bikarbonattır. Katyonların konsantrasyonları plazma ile aynıdır. Salgı içindeki bikarbonat konsantrasyonu, duodenuma ulaşan asidik mide içeriği miktarına göre artış gösterirken klor konsantrasyonu ise azalır. Bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma ulaşan asidik mide içeriğinin nötralize edilmesini sağlar. Normal koşullarda ekzokrin pankreas salgısının %90'ı enzimler ve pro enzimlerden oluşur. Ekzokrin pankreas salgısının düzenlenmesini sağlayan başlıca iki hormon, ince bağırsaktan salgılanan sekretin ve kolesistokinindir. Gastrin, pankreatik polipeptid ve glukagon diğer salgılanan hormonlardır. Sekretin duodenumun aside maruz kalması sonucunda duodenum ve proksimal jejunumdan salgılanır. Pankreasta ekzokrin salgının yaklaşık olarak %90'ını proenzimler ve enzimler oluşturur. Bu salgı sayesinde üç temel besin maddesi olan yağ, protein ve karbonhidratların sindirimi sağlanır. Pankreastan salgılanan tripsin, kimotripsin, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve karboksipeptidaz proteinlerin parçalanmasında etkilidir. Proteinlerin polipeptitlere ayrılmasını tripsin ve kimotripsin sağlar. Ribonükleaz ve deoksiribonükleaz nükleotidleri parçalarken karboksipolipeptidaz aminoasitleri parçalar. Karbonhidratlara etkili enzim ise amilazdır. Amilaz selüloz hariç karbonhidratların birçoğunu disakkarit ve trisakkaritlere parçalar. Lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz yağ yıkımında etkili olan enzimlerdir. Sentez edildiklerinde inaktif olan proteolitik enzimler intestinal kanalda aktif hale gelir. Proteolitik enzimlerin intestinal kanala geçinceye kadar inaktif olması, pankreasın kendi kendisini sindirmesini engeller²³. Pankreas asinüs hücrelerinden tripsin inhibitörü denen bir madde salgılanır. Bu maddenin görevi, proteolitik enzimlerin tripsin ile aktif hale gelmesini engellemektir yani tripsin inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Ancak pankreasta meydana gelen herhangi bir harabiyet ya da obstruksiyon sonucu bu madde yeterince tripsin inhibisyonu sağlayamaz ise aktif olan enzimler pankreasta otodijesyona sebep olur²⁴.

Pankreatik polipeptit, bikarbonat ve pepsin içeren gastrik sekresyonun uyarılmasını sağlayan, peptit yapıda olan bir hormondur. Somatostatin, inhibitör bir hormon olarak bilinir ve pankreas adacık hücrelerinin işlevlerini, mide pariyetal hücre fonksiyonlarını ve intestinal G hücre işlevlerini inhibe eder²⁵.

2.2. Akut Pankreatit

2.2.1. Akut pankreatit tarihçesi

Pankreas ilk defa M.Ö. 300'lü yıllarda Herophilus tarafından tanımlanmıştır. Rufus ise bu tanımlamadan yaklaşık 400 sene sonra Yunanca pan (bütün) ve kreas (et) kelimelerini birleştirerek 'pankreas' adını vermiştir. Ana pankreas kanalı adını Johann Wirsung'dan 1642 yılında almıştır. Aksesuar pankreas kanalı ismini ise G.D. Santorini'den 1724 yılında almıştır²⁶.

Safta taşına bağlı pankreatiti 1901 yılında Halsted ve Opie tanımlanmıştır. AP nedeni ile ölen iki hastada yapılan otopside Ampulla Vateri'de yer alan safra taşları gösterilmiş ve AP patogenezinde yer aldığı belirtilmiştir^{27,28}. Cullen ve Grey-Turner 1916 ve 1920 yıllarında hemorajik pankreatitte umbilikus çevresinde mavi mor renk değişikliği olduğunu belirtmiştir. AP vakalarında serum amilaz düzeyinin yükseldiği Elman tarafından 1931 yılında gösterilmiştir. Ranson skorlaması ise 1974 yılında Ranson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır^{29,30}. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile AP şiddet skorlamasının yapıldığı Balthazar evrelemesi ise 1990'lı yılların başında Emil J.Balthazar tarafından tanımlanmıştır³⁰⁻³².

2.2.2. Akut pankreatit tanımı ve insidansı

Pankreas asiner hücrelerinden salgılanan sindirim enzimlerinin aktivasyonu sonucu pankreas dokusunun hasar görmesi ile akut pankreatit tablosu oluşur. Farklı etiyolojilere bağlı olarak akut pankreatit meydana gelse de benzer laboratuvar ve klinik bulgular görülür³³. Revize Atlanta sınıflamasına göre akut pankreatit, lokal ve diğer bazı organlarda

değişikliklerle karakterize, pankreasın akut enflamasyonudur³⁴. AP gelişen hastaların büyük bir çoğunluğunda hastalık kendini sınırlar ve hafif bir şekilde atlatılır. AP geçiren vakaların %10-20'sinde ise lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen şiddetli klinik seyir gözlenebilir³⁵. Bu vakalarda artmış morbidite ve mortaliteye neden olabilen abartılı bir sistemik inflamatuvar yanıt vardır ve çoklu organ yetmezliği görülebilir. AP'ye bağlı ölümler hastalığın ilk iki haftasında ilerleyici organ yetmezliğine bağlı sistemik nedenlerden kaynaklanırken, ikinci haftadan sonra ise sepsis ve diğer komplikasyonlar esas nedenlerdir³⁶. Tanı, aşağıdaki üç parametreden ikisinin bulunması ile konur;

1. Ani başlayan kuşak tarzında üst karın ağrısı,
2. Serum amilaz-lipaz düzeylerinde normalin üç katından fazla yükseliş,
3. BT ve ya ultrasonografide AP'ye özgü bulguların varlığı³⁷.

En hafif formdan şiddetli forma kadar ilerleyebilen AP, 1993 yılı Atlanta sınıflamasına göre akut ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Mevcut Atlanta sınıflaması 2013 yılında değiştirilmiş olup akut pankreatit şu şekilde sınıflandırılmıştır;

Modifiye Atlanta sınıflama sistemi;

1. Doku nekrozu olmadan, pankreas parankim ve pankreas çevresi dokuların akut inflamasyonu ile seyreden intersitiyel ödematöz pankreatit.
2. Pankreas parankimi ve/veya peripankreatik nekroz ile seyreden nekrotizan pankreatit.

AP şiddetine göre sınıflama;

1. Lokal ya da sistemik komplikasyonlar olmadan ve organ yetmezliği olmadan seyreden hafif pankreatit.
2. Geçici (48 saatte düzelen) ya da kalıcı (>48 saat) organ yetmezliği gelişmeden lokal ya da sistemik komplikasyonlar ile seyreden orta şiddetli pankreatit.
3. Kalıcı organ yetmezliği ile karakterize şiddetli pankreatit.

APACHE-II skorumdan 8 ya da daha yüksek puan olması ve Ranson skorumdan 3 ya da daha yüksek skor olması, şiddetli AP göstergesi olarak kabul edilmiştir^{38,39}

Avrupa ve özellikle İskandinav ülkelerinde alkol nedeniyle AP insidansı artmaktadır³⁶. Kadınlarda, erkeklere nazaran daha az görülür. Siyah ırkta, beyaz ırka göre 3 kat daha fazla

görülmektedir. Hastalığın görülme yaşı, etiyolojiye göre değişmekle birlikte sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda AP gastrointestinal sistem kaynaklı hastane yatışlarında ilk sırada gelmektedir. İnsidansı 4.9-35/100000 aralığındadır. Mortalite oranları %3-17 arasındadır. Daha şiddetli seyreden nekrotizan pankreatit hastalarında mortalite; enfekte nekrozda %30, steril nekrozda %12, multiple organ yetmezliği varlığında %47 civarındadır⁴⁰.

2.2.3. Patogenez

AP patogenezinde ilk basamak, asiner hücreler içinde tripsinojenin aktif şekli olan tripsine dönüşmesidir^{41,42}. Enzim aktivasyonu sonucu pankreasta otodijesyon ve inflamasyon meydana gelmektedir. Pankreas enzimlerinin serbest kalması sonucu vasküler endotel ve interstisyumdaki asiner hücreler hasar görür. AP deneysel modellerinde erken dönemde vazokonstriksiyon, kapiller staz, hipoksi ve ilerleyici iskemi gibi mikrodolaşım değişiklikleri görülür. Bu değişiklikler damar permeabilitesinin artmasına ve sonuç olarak pankreatik ödeme yol açmış olur. Kompleman aktivasyonu neticesinde C5a salınımı olur ve inflamatuvar hücrelerin göçünde C5a'nın önemli bir rolü vardır. Makrofaj ve granülosit aktivasyonu sonucu Tümör Nekrozis Faktör (TNF) α , IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandin, platelet aktive edici faktör, lökotrien, proteolitik ve lipolitik enzimler ve çeşitli reaktif metabolitler ortaya çıkar; bu da oksidatif hasarı tetikler. Bu maddeler; pankreasın vasküler geçirgenliğinin artmasına ve sonuç olarak pankreatik nekroza yol açan tromboz ve hemorajiye neden olurlar⁴³.

AP patogenezinde birçok teori öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları şunlardır;

Tıkanıklık-salgılama teorisi: Bu teoriye göre, pankreatik ductus ya da koledok kanal distalinde safta taşları ya da başka bir nedenle obstrüksiyon gerçekleştiğinde kanal içindeki basınç artar ve pankreas ekzokrin sekresyonu pankreas dokusuna sızmaya başlar. Bu sızma sonucunda inflamasyon tetiklenir ve AP tablosu meydana gelişir⁴⁴.

Ortak kanal teorisi: Herhangi bir nedenle safra kanalının distal uçtan tıkanması, safra yolundaki salgıların pankreas kanalına doğru ilerlemesine neden olur. Safra salgı maruziyeti pankreas kanal mukoza bariyerini bozar, kanal epitel geçirgenliği artar. Epitelden geçen sindirim enzimleri pankreas dokusunda hasara neden olur.

Pankreatik kanal geçirgenlik artışı: Duktal mukozanın alkol, hiperkalsemi gibi nedenlerle bozularak pankreas sindirim enzimlerinin bozulmuş mukozadan geçerek pankreas parankimine sızmasıdır.

Duodenal reflü teorisi: Billroth-2, gastrektomi gibi cerrahiler sonrasında sfinkter yetmezliği gelişebilir. Duodenumda basınç artışına neden olan olaylar sonucunda bağırsak içeriği özellikle de enterokinaz enzimi geri kaçarak pankreas dokusuna ulaşır. Sonuçta, enterokinaz ile etkileşen pankreas sindirim enzimleri aktif hale gelir ve AP tablosu gelişir⁴⁴.

Pankreatik iskemi: Vazokonstrüksiyon, kapiller göllenme, ilerleyici iskemi gibi mikrodolaşımda meydana gelen değişiklikler, damar geçirgenliğini artırarak pankreasta ödeme neden olur. Oluşan dolaşım yetersizliği pankreas hasarını daha da artırır. Bu dokuların yeniden kanlanması ise serbest oksijen radikallerinin ve inflamasyonu tetikleyen sitokinlerin sistemik dolaşıma geçmesine neden olmakta ve hastalığın uzak organ sonuçlarına olanak sağlamaktadır. Ancak bu değişikliklerin pankreatitin erken evresinde ortaya çıkan bir neden mi yoksa pankreatitin seyri sırasında ortaya çıkan ve hasarı arttıran bir etken mi olduğu konusu belirsizdir⁴⁵.

2.2.4. Etiyoloji

AP etiyojisinde en önemli iki neden alkol ve safra taşlarıdır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre akut pankreatitin %80 nedeni safra taşları veya alkoldür^{46,47}. Ülkemizde ise en sık sebep safra taşlarıdır^{20,48}. Tablo 1’de akut pankreatit etiyojisi özetlenmiştir.

2.2.4.1. Safra taşı

AP ataklarının yaklaşık %70’nin sebebi safra taşı hastalığı ve kronik alkol kullanımınıdır. Safra taşı hastalarının ise sadece %3-7’sinde AP gelişmektedir ve her ne kadar erkeklerde risk daha fazla olsa da kadınlarda daha sık görülmektedir⁴⁹⁻⁵¹. Biliyer pankreatit 70 yaş üzerinde daha sık görülmektedir. Safra taşına bağlı pankreatitte morbidite %30-40 iken mortalite %8-10 arasındadır⁵².

Tablo 1. Akut pankreatit etiyojisi

Mekanik	Safra taşları, safra çamuru, askariazis, periampuller divertikül, pankreatik veya periampuller kanser, ampuller stenoz, duodenal striktür veya tıkanıklık
Toksik	Etanol, metanol, organofosfat zehirlenmesi, akrep zehri
İlaçlar	Didanozin, pentamidin, metronidazol, stiboglukonat, tetrasiklin, furosemid, tiazidler, 5-ASA, L-asparaginaz, azathioprin, valproik asit, sulindak, salisilatlar, kalsiyum, östrojen
Enfeksiyon	<i>Virüsler:</i> Kabakulak, CMV, EBV, HBV, HIV, HSV, Coxakie <i>Bakteriler:</i> Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella <i>Mantarlar:</i> Aspergillus Parazitler, Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris
Travma	Künt veya delici batın yaralanmaları, iyatrojenik (cerrahi, Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP))
Konjenital	Pankreas divisum
Damarsal	İskemi, ateroemboli, vaskulit (Poli arteritis nodoza PAN, Sistemik lupus eritematozus (SLE))
Genetik	Kistik fibrozis transmembran düzenleyici (CFTR) ve diğer mutasyonlar
Metabolik	Hiperlipidemi (Tip 1, 2, 5), hiperkalsemi
Çeşitli	Gebelik, böbrek nakli, alfa-1 antitripsin eksikliği

Safra taşlarını barındıran içeriğin sebep olduğu ödem veya bu taşların ampullada oluşturduğu geçici veya kalıcı tıkanıklık sonucu AP gelişmektedir. Ancak patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Ortak kanal teorisine göre sistik kanaldan geçen taşlar ampullada tıkanıklık oluşturmakta, bunun sonucunda ise pankreatik kanal basıncında artış ve safranın pankreatik kanala reflüsü meydana gelmektedir. Bu da sindirim enzimlerinin aktifleşmesine neden olmaktadır. Safra taşlarının çapı küçüldükçe pankreatit riski artar. Bunun nedeni küçük taşların sistik kanaldan daha kolay geçmesidir. Safra taşı 5mm'nin altında ise risk daha fazladır⁵³. Safra çamuru, uzun süreli açlık ve seftriakson kullanımı gibi durumlarda oluşan yapışkan kolesterol kristalleri ve kalsiyum bilirubin granülleri içeren safra kesesi mukusudur. Muhtemelen 5mm'den küçük safra taşlarını da içeren bu hastaların çoğu asemptomatiktir.

2.2.4.2. Alkol

AP'nin ikinci en sık nedeni alkolizmdir. Hastaların %25-35'ini oluşturur. Kronik alkolizmlili vakaların %10'u AP atağı geçirmektedir^{54,55}. Kronik alkol alımına bağı pankreatit oluşması için 5 yıldan uzun süre günde 100 gr'dan fazla alkol alınmalıdır⁵⁶. Alkol kullanımıyla beraber en çok bilinen AP etiyojisi sigara içimidir. Alkolik AP vakalarının %90'ı sigara da kullanmaktadır⁵⁶⁻⁵⁸. Fransa, Almanya, Macaristan gibi alkol kullanımı fazla olan Avrupa ülkelerinde en sık neden haline gelmiştir^{49,59}. Alkolün AP oluşturmasındaki neden tam olarak belli olmamakla birlikte şu teoriler ortaya atılmıştır;

- Protein tıkaç oluşması,
- Oddi sfinkterinde spazm,
- Proteaz aktivasyonu,
- Kolesistokin salgı artışına bağı pankreatik ekzokrin salgısının aşırı uyarılması,
- Asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi metabolitlerin direk toksik etkisi,
- Coxakie B3 virusünün neden olduğu viral pankreatit duyarlılığını arttırması,
- Metabolitleri veya oluşturduğu oksidatif stres ile stellat hücre aktifleşmesine sebep olarak kollajen sentezini arttırması^{57,60}.

2.2.4.3. Hipertrigliseridemi

AP vakalarının %2-5'inden sorumludur. Serum trigliserid seviyesi 1000 mg/dl'den fazla olduğunda AP meydana gelebilir. Tip I, IV ve V hiperlipoproteinemi olgularında, eşlik eden hipertrigliseridemi nedeniyle risk artmıştır. Bundan başka diyabetes mellitus, şişmanlık, gebelik, hipotiroidi, östrojen tedavisi ve nefrotik sendrom ikincil hipertrigliseridemiye neden olduğu için AP riskini artırır⁴⁸. Pankreasın lipaz etkisi ile serbest yağ asitlerinin artması, pankreas dokusuna zarar verir, asiner hücreleri ve kapiller endoteli hasarlaması nedeniyle AP gelişebilir. Hipertrigliseridemiye bağı gelişen AP tablosunun diğeri etiyojilere bağı gelişen pankreatitlerden farkı, serum amilaz düzeylerindeki artışın belirgin olmamasıdır. Bunun sebebi, lipemik serumun serum amilaz düzeyini dilüe etmesi olarak açıklanmaktadır^{61,62}.

2.2.4.4. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi AP'nin nadir nedenlerindedir. Hiperparatiroidili hastalarda görülme olasılığı %1,5'tir. Mekanizmasında ise kalsiyumun pankreatik kanalda çökmesi ve asiner hücrelerde tripsinojenin kalsiyum ile aktifleşmesi rol oynar⁶³.

2.2.4.5. Toksik nedenler

İlaç ilişkili AP prognozu oldukça iyi, mortalitesi düşük ve hafif seyirlidir. AP ile ilişkili 120'den fazla ilaç bildirilmiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin; bu ilaçların kullanımına bağlı artan bradikininin pankreasta yaptığı ödem sonucunda, pankreas enzimleri ve diğer toksik maddelerin pankreas içinde kalmasına sebep olarak AP tablosunu oluşturduğu düşünülmektedir⁶⁴. Östrojen içeren ilaçların hipertrigliseridemi yapması ya da hipertrigliseridemiye alevlendirmesi de AP'ye sebep olabilir⁶⁵. Diüretiklerden furosemid ve hidroklortiyazidler toksik etkilidir. Furosemid pankreasa direk toksik etki göstererek salgılarını uyarır ve iskemi yaparken, hidroklortiyazidler ise hiperkalsemi ve hipertrigliseridemi yaparak pankreatit yapabilirler⁶⁶. Valproik asit pankreas üzerindeki direkt toksik etkilidir⁶⁷. Diyabet tedavisinde kullanılan biguanidler ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları AP gelişimine sebep olabilir. Bunlardan eksenatidin bazı çalışmalarda pankreatit riskinde 6 kat artışa sebep olduğu gösterilmiştir⁶⁸. Organofosfor insektisidler, pankreasın ekzokrin sekresyonunda aşırı stimülasyona neden olarak pankreatite sebep olurlar.

2.2.4.6. Tümörler

Pankreatite sebep olan tümörler arasında ampulla tümörleri, pankreatikoduodenal karsinomlar, intraduktal papiller müsinöz neoplazm, primer tümör metastazları, nöroendokrin tümörler başlıca sebeplerdir. Alkol kullanımı olmayan, 40 yaş üzeri bireylerde ve sık sık pankreatit geçiren bireylerde akılda tutulmalıdır^{69,70}.

2.2.4.7. Enfeksiyöz nedenler

Kabakulak, Coxsackie, Hepatit B virüsü (HBV), Sitomegalovirüs (CMV), Varicella zoster virüsü, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Herpes Simpleks Virüsleri gibi virüsler, Mikoplazma, Lejyonella, Leptospira, Salmonella gibi bakteriler; Aspergillus türevi mantarlar; Toksoplazma, Kriptosporidium, Ascaris gibi parazitler etiyolojide yer almaktadır⁷¹.

2.2.4.8. Herediter nedenler

Herediter nedenler özellikle genç yaşta olan (<35 yaş), tekrarlayan, diğer nedenlerin ekarte edildiği hastalarda akla gelmelidir. Katyonik tripsinojeni kodlayan serin proteaz 1 geni (PRSS1), kimotripsin c geni (CTRC), kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyen 15 regülâtör geni, serin peptidaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK1), katepsin B (CTSB), kalsiyum duyarlı reseptör (CASR), klaudin 2 (CLDN2), karboksipeptidaz 1 (CPA1) genlerindeki mutasyonlar ve polimorfizmler, pankreatit ile ilişkilendirilmiştir⁷².

2.2.4.9. İskemik nedenler

İskemik nedenler arasında vaskülit (SLE, PAN vb.), ateroembolizm, intraoperatif hipotansiyon ve hemorajik şok gibi durumlar yer almaktadır⁷³.

2.2.4.10. ERCP sonrasında oluşan akut pankreatit

ERCP sonrası en sık gelişen komplikasyondur ve sıklığı %5-15 arasındadır. Hasta ve işlem ile ilgili faktörlere bağlı olarak değerlendirilir. Hastayla ilişkili faktörler; kadın cinsiyet, genç yaş, Oddi sfinkter disfonksiyonu, hastanın daha önce yapılan ERCP sonrası geçirilmiş pankreatit öyküsü olmasıdır. İşlem ile ilgili faktörler; iğne uçlu ile ön kesi, zorlu kanülasyon, pankreatik ductusa fazla ve sık kontrast madde verilmesi ve pankreatik sfinkterotomi yapılmasıdır⁷⁴.

2.2.4.11. İdiyopatik

İdiyopatik sebep, safra taşları ve alkolden sonra tüm dünyada en sık 3. pankreatit nedenidir. Hikaye (safra taşı, alkol vb.), laboratuvar (hipertrigliseridemi, hiperkalsemi vb.) ve görüntüleme yöntemleri ile nedeni açıklanamayan pankreatit vakaları, tüm olguların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır^{49,50,75,76}.

2.2.4.12. Otoimmün pankreatit

Otoimmün pankreatit serum gama globülin veya IgG düzeyinde artma, otoantikor pozitifliği, lenfoplazmositik infiltrasyonla birlikte olan fibrotik değişiklikler içeren ve steroid tedavisine cevap vermesi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün pankreatitin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği olabilir. Otoimmün pankreatitli vakalarda serumda IgG4 ve anti nükleer antikor (ANA) düzeyi artış görülür. Pankreasta diffüz veya fokal genişleme, peripankreatik lenf bezlerinde büyüme, pankreasta kalsifikasyon, ana pankreatik kanalda diffüz irregüler daralma, peripankreatik sıvı birikimi BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görülürken, Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP)'de pankreatik kanalda striktür, sklerozan kolanjitis benzeri lezyonlar saptanır. Mikroskopisinde, periduktal alanda lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, periduktal fibrozis görülür. Bu hastalığa inflamatuvar bağırsak hastalıkları da sıklıkla eşlik eder.

2.3. Tanı

AP tanısı öykü, fizik muayene, klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konur. Aşağıdakilerden kriterlerden 2'sinin olması ile AP tanısı konur;

1. Tipik karın ağrısı varlığı,
2. Serum amilaz veya lipaz düzeylerinin normalin üst sınırının 3 katından fazla olması

3. Radyolojik olarak (özellikle BT veya MRG) pankreatit ile uyumlu görünümün saptanması tanının 3 temel bileşendir^{37,77}.

2.4. Klinik Bulgular

AP kliniği hafif veya şiddetli olabilir. Hafif seyreden AP'de organ hasarı en az düzeyde olup tam iyileşme görülür. Şiddetli olan vakalarda ise pankreas dokusunda nekroz gelişebilir, organ yetmezliği, lokal ve sistemik komplikasyonlara kadar ilerleyebilen bir tablo ile karşılaşılabılır. En sık görülen semptomlar karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Karın ağrısı yemekten sonra veya alkol alımından sonra başlar. Ağrı 15-60 dakika içinde en üst seviyeye ulaşır. Ağrı sıklıkla epigastrik bölgeden başlar. Her iki hipokondriyuma yayılabilir, sol omuza vurabilir veya kuşak tarzında üst batını çevreleyebilir^{37,78}. Hastaların sadece %5-10'da hastalığa ağrı eşlik etmez. Periton diyalizi alanlarda, postoperatif dönemde özellikle böbrek nakli olan hastalarda ve Lejyoner hastalığı olanlarda ağrı görülmeyebilir. Uzun süreli ağrı pankreatitin şiddetli olduğunu gösterebilir. Bulantı ve kusma vakaların yaklaşık %80-90'ında görülür. Bulantı, kusma, gastrik ve intestinal hipomotilite ve abdominal distansiyon sık karşılaşılan bulgulardır^{36,75}. Şiddetli pankreatitte diyafragma inflamasyonuna bağlı plevral efüzyon gelişebilir ve hastada dispneye yol açabilir⁷⁹. Obstruksiyona bağlı gelişen AP vakalarında ikter görülebilir. Vakaların %60- 90'ında ateş görülebilir. Ateş varlığı enfeksiyon olduğu anlamına gelmemekle birlikte, enfekte pankreatik nekroz, apse, pnömoni ve kolanjit gibi septik nedenlere bağlı görülebilir^{80,81}. Barsak sesleri azalmıştır veya intestinal ileus nedeniyle hiç yoktur⁷⁵.

Fizik muayene bulguları arasında batın muayenesinde yaygın hassasiyet ve distansiyon vardır. Fizik muayene bulguları hastalığın şiddetiyle koreledir. Ateş, taşikardi, gibi sistemik bulgular şiddetli seyreden pankreatitte şok bulguları olabilir. Karın ağrısı şiddetli olmasına rağmen muayene bulgularının belirsizliği AP'yi düşündürür. Koledokolitiazise sekonder safra kanalı tıkanıklığında sarılık görülebilir^{37,82} Pankreatitli vakaların bir kısmında Cullen belirtisi (periumbilikal bölgede), Grey Turner belirtisi (lomber boşluklarda) ekimozlar oluşabilir. Bu bulgular retroperitoneal kanamaya işaret eder. Nadir görülen lezyonlar arasında yağ nekrozuna bağlı pannikülit ve subkutan nodüller, pnömoni, hipokalsemiye bağlı tetani, özellikle solda plevral efüzyon vardır⁸³.

2.5. Laboratuvar Bulguları

AP tanısındaki kriterlerden biri normalin üç katı yüksekliğindeki amilaz ve lipazdır. Amilaz ve lipaz pankreas asiner hücrelerden salınır.

Serum amilazı, akut pankreatitin başlamasından 6 ile 12 saat sonra yükselir. Amilazın yaklaşık 10 saatlik yarılanma ömrü vardır ve hafif şiddette seyreden AP'de üç ile beş gün içinde normale döner. Normalin üst sınırının üç katından daha fazla serum amilaz yükselmesi, AP tanısı için %67 ile 83 oranında bir duyarlılığa ve %85 ile 98 özgüllüğe sahiptir. Bununla birlikte, serum amilazında normalin üst sınırının üç katından fazla yükselmeler, alkolik pankreatitli hastaların yaklaşık %20'sinde parankimden amilaz salgılanmadığı için görülmeyebilir. Hipertrigliseridemiye bağlı AP olgularının %50'sinde hiperamilazemi görülmeyebilir. Amilaz düzeyinin geç dönemde tekrar yükselmesi veya normale dönmesinin gecikmesi, apse veya psödokist düşündürür. Serum amilaz düzeyinin pankreatit dışında böbrek yetmezliği, ketoasidoz, ektopik gebelik rüptürü gibi olaylarda da arttığı unutulmamalıdır.^{62,84}

Serum lipaz seviyesi AP'de %82 ile 100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir. Serum lipaz, semptomların başlamasından sonra dört ile sekiz saat içinde yükselir, 24 saatte pik yapar ve 8 ile 14 gün içinde normale döner^{84,85}. Lipaz yükselmeleri, amilaz yükselmelerine kıyasla daha erken ortaya çıkar ve daha uzun sürer ve bu nedenle özellikle ağrı başlangıcından 24 saat sonra gelen hastalarda faydalıdır⁸⁶. Alkole sekonder pankreatitli hastalarda serum lipaz, amilaza göre daha duyarlıdır. Amilaz gibi, lipaz da böbrek yetmezliği, duodenal ülser, akut kolesistit gibi pankreatit dışı durumlarda artabilir.

Tripsinojenden aktif tripsin üretmek için bölünen beş amino asitli bir peptit olan Tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), AP'de yükselir. Tripsin aktivasyonu muhtemelen AP patogeneğinde erken bir olay olduğundan, TAP erken AP saptanmasında ve ciddiyetinin bir prediktörü olarak yararlı olabilir⁸⁷⁻⁹⁰.

AP'de granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu, bir dizi sitokin ve inflamatuvar araçların salınmasına neden olur; CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF ve polimorfonükleer (PMN) elastazdaki yükselmelerle ilişkilidir³⁶. CRP seviyesinde, 48 saatte, 150 mg/L'nin üzerindeki artış, şiddetli pankreatit ile ilişkilidir⁹¹.

Eritrosit sedimentasyon değeri (ESD) >60 mm/saat (ilk başvurudan itibaren 36. saatte) şiddetli pankreatit için anlamlıdır⁹². İnsülin yetmezliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi, erken dönemde görülür ve prognostik değeri olan bir laboratuvar bulgusudur. Alkalen fosfataz, bilirubin ve gama glutamil transferaz düzeyleri, biliyer kökenli AP'de daha belirgin olmak üzere tüm pankreatitlerde artmış olarak görülebilir⁹³. Hasta takibi sırasında %92'nin altında oksijen saturasyonu veya 60 mmHg'nın altında parsiyel oksijen basıncı olması, pankreatitin %44 oranında şiddetli seyredeceğini göstermektedir⁹⁴.

Pankreatitli hastalarda lökositoz ve intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstravazasyonuna bağlı hemokonsantrasyondan kaynaklanan hematokrit artışı olabilir⁹⁵.

2.6. Görüntüleme Yöntemleri

AP tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri; ayakta direk batın grafisi, posteroanterior akciğer grafisi, abdomen ultrasonu, BT, MRG, MRCP, ERCP ve endoskopik ultrasonografidir.

Ayakta direk batın grafisi: Pankreasa komşu ince barsak anslarındaki lokal ileusa bağlı 'sentinel loop' belirtisi, transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı transvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Cut-off belirtisi) ve pankreas lojunda kalsifikasyonlar batın grafisinde görülebilir⁹⁶

Posteroanterior akciğer grafisi: Plevral effüzyon, iki taraflı diyafragma yükselmesi, iki taraflı opasiteler ve bazal yerleşimli atelektaziler görülebilmektedir. Bu değişiklikler AP hastalarının yaklaşık üçte birinde görülür. Plevral efüzyonun varlığında komplikasyon riski ve ölüm oranı daha yüksektir⁹⁷. Kalp normal büyüklükte iken iki taraflı akciğer opasitelerinin varlığı akut respiratuvar distress sendromunu (ARDS) düşündürür.

Abdominal ultrasonografi: AP hastalarında ultrasonografide pankreas yaygın olarak genişlemiş, ödemli görünür. Safra kesesi taşları kesede veya safra kanalında görülebilir.

Bununla birlikte, hastaların yaklaşık % 25 ile 35'inde ileusa bağlı bağırsak gazı, pankreas ve ya safra kanalının değerlendirilmesini engellemektedir⁸⁷. Ek olarak, ultrason pankreas iltihabının ekstrapankreatik alana yayılımını veya pankreas içindeki nekrozu net bir şekilde belirleyemez.

Abdominal kontrastlı bilgisayarlı tomografi: AP şiddetini ve ilişkili komplikasyonların tespitinde kullanılmaktadır. Pankreatitte, tomografideki bulgular normal bir görünümünden nekroz görüntüsüne kadar ilerleyebilir. Tomografideki bulgular arasında; pankreasta fokal veya diffüz genişleme, parankimde heterojenite, pankreasın kenarlarında irregüler veya kaba kontur görünümü, peripankreatik yağ dokusunda heterojenite, fasial yüzeylerde kalınlaşma, intraabdominal veya retroperitoneal sıvı koleksiyonları yer almaktadır^{98,99}. Tomografi, klinik açıdan şiddetli olan vakalarda, tedaviden 72 saat sonrasında hızlı düzelme olmaması, komplikasyon geliştiği düşünüldüğünde çekilmelidir¹⁰⁰⁻¹⁰².

Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi: Kontrast alerjisi, böbrek yetmezliği veya tomografinin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebilen bir görüntüleme yöntemidir. MRG erken AP tanısında, pankreas-safra yolu görüntülemesinde ve komplikasyonların saptanmasında tomografiye kıyasla yüksek sensitiviteye sahiptir^{103,104}. MRG tomografiye göre azalmış nefrotoksisite riski ve akut sıvı koleksiyonu, nekroz, abse, hemoraji ve psödokist ayrımını yapmada daha yararlı olması, hafif pankreatit vakalarını tomografiye göre daha iyi saptaması nedeniyle tomografiye üstündür fakat tomografiden daha pahalı ve daha az ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemi olması dezavantajlarıdır¹⁰⁵.

MRCP pankreas kanalları ve tüm ekstrahepatik safra yollarını incelendiği, X ışını içermediği için sık ve tekrarlanabilen bir görüntüleme şeklidir ve gebelerde kullanılabilir. Tomografiye göre daha az nefrotoksisiteye sahiptir¹⁰⁵.

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi: Tanı ve tedavide kullanılabilir. ERCP diğer yöntemler ile saptanamayan en ufak taşların bile görülmesini sağlar¹⁰⁶. Akut biliyer pankreatit ve beraberinde kolanjit bulunan vakalarda, sfinkterotomi ile birlikte taş ekstraksiyonu yapılabilir¹⁰⁷.

2.7. Akut Pankreatit Şiddeti ve Sınıflandırması

AP, revize edilmiş Atlanta sınıflandırma sistemi ile 2 kategoriye ayrılır;

1. Akut İntertisyel Pankreatit

Pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut enflamasyonu mevcut olup doku nekrozu meydana gelmeden görülen akut intertisyel ödemli pankreatit tablosudur.

2. Akut Nekrozitan Pankreatit

Pankreas parankimal nekrozu ve / veya peripankreatik nekroz ile ilişkili iltihaplanma ile karakterize olan akut nekrozitan pankreatittir.

Akut pankreatit ciddiyetine göre ise 3'e ayrılır;

1. Organ yetmezliğinin olmaması ve lokal veya sistemik komplikasyonlarla seyreden hafif pankreatit
2. Geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ve / veya kalıcı organ yetmezliği olmaksızın (> 48 saat), lokal veya sistemik komplikasyonlar ile seyreden orta derecede şiddetli pankreatit
3. Bir veya birden fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği ile karakterize edilen şiddetli pankreatit^{34,108}.

AP hastalarının büyük bir kısmında hastalık hafif seyrederken, yaklaşık %20-30'luk bir kısmında şiddetli ve ölümcül seyretmektedir. Şiddetli pankreatit vakalarını erken tanımak, tedaviye erken başlamak, yoğun bakım takibi açısından değerlendirmek önemlidir. Bu nedenle prognozu belirlemek için çeşitli skorlamalar geliştirilmiştir. AP için birçok skora sistemi kullanılmasına karşın, hiçbiri tek başına prognoz tayini sağlamamaktadır. Bazı skora sistemlerinin tamamlanması 48 saat sürer, yalnızca bir kez kullanılabilir ve yüksek derecede duyarlılığı ve özgüllüğü yoktur, bazılarının ise klinikte yararı sınırlıdır.¹⁰⁹.

Ranson kriterleri: AP ciddiyetini belirlemede kullanılan en eski skora sistemlerinden biridir. Hastaneye başvuru anı ve başvuru sonrası 48.saat olmak üzere iki kısımda incelenir. İlk başvuruda 5 kriter ve 48.saatte 6 kriter olmak üzere toplam 11 kriter incelenerek puanlama yapılır. Biliyer ve biliyer olmayan pankreatite göre sınıflama yapılır. Tablo 2'de Ranson kriterleri görülmektedir.

Tablo 2. Ranson kriterleri

	BİLİYER	NON-BİLİYER
BAŞVURUDA	Yaş >55	Yaş >70
	Lökosit>16.000	Lökosit>18.000
	Laktat dehidrogenaz (LDH) >350	LDH >250
	Alanin aminotransferaz (AST)>250	AST>250
	Glukoz>200	Glukoz>220
48. SAAT	Hemotokritte %10 dan fazla düşüş	Hemotokritte % 10 dan fazla düşüş
	Serum kalsiyumu<8 mg/dl	Serum kalsiyumu<8 mg/dl
	Po2<60 mmhg	Po2<60 mmhg
	Baz açığı>4 meq/l	Baz açığı>5 meq/l
	Sıvı sekestrasyonu >6 l	Sıvı sekestrasyonu >4 l
	Kan üre azotu (BUN)>5mg/dl	BUN>2mg/dl

Toplam alınan puan 2 veya daha az olduğunda ölüm oranı %3'den az iken, puan 6 ve ya daha fazla olduğunda mortalite oranı %40'a ulaşmaktadır^{37,110}.

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II Skoru: AP şiddetinin belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan skorlamadır. 12 değişkenden oluşan skorlama sistemine yaş ve kronik hastalıklar kategorilerinin de eklenmesi ile toplam 14 faktörün değerlendirilmesinden oluşur (Tablo 3). APACHE II skorunun dezavantajları kullanımının karmaşık ve zahmetli olması, interstisyel ve nekrotizan pankreatit arasında ayrımı yapmaması, steril ve enfekte nekroz arasında ayrımı yapmamasıdır. APACHE II'ye vücut kitle indeksi (BMI) skorunun eklenmesi, bir çalışmada APACHE II skoru ile karşılaştırıldığında şiddetli pankreatit öngörmede daha iyi sonuçlar vermiştir. BMI 25-30 ve >30 olarak iki kriter daha eklenmiş ve BMI yüksek olanlarda daha şiddetli seyrettiği görülmüştür. Skoru 8'in üstünde olması şiddetli pankreatiti, skor 13'ün üstünde olması ise yüksek mortalite riskini göstermektedir^{37,111,112}.

Tablo 3. APACHE II skorlama sistemi

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler					Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4		
İki (rektal °C)	≥ 41	39-40.9			38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129			70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139			70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/meکانik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9			≤ 5	
Oksijenasyon											
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200						
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60		< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24		< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9		< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119		< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9			< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6				
Akut renal yetmezlik $\geq \times 2$											
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9			< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9			< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)											
Puan= 15- Gerçek GKS											
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamının toplamı)											
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan											
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*											
a) Opere edilmiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan											
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C											

* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kararmaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma; Kardiyovasküler: birlahatle anjina ve kardiyak semptomlar; Solunumsal: Aktifiteyi kısıtlıyo kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, tekender politemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon; Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyaliz; Immünsüpresyon: Immünsüpresö, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skoru: SIRS artan mortalite ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada yatış anında SIRS kriterlerini sağlayan ve bu kriterler yatmakta olduğu süre boyunca devam eden vakalar, yatışında SIRS kriterlerini sağlayan ancak sonrasında devam etmeyen vakalar ve yatışında SIRS kriterlerini sağlamayan vakalarda görülen mortalite oranı sırasıyla %25, %8 ve %0 olarak bulunmuştur. Hasta başında kolay uygulanan bir skorlamadır. Tablo 4'te SIRS kriterleri görülmektedir^{113,114}.

Tablo 4. SIRS kriterleri

SIRS KRİTERLERİ /KRİTERLERDEN 2 VEYA DAHA FAZLASI
Sıcaklık > 38,3 ° C veya <36,0 ° C
Kalp atış hızı > 90 atış / dakika
Solunum hızı > 20 nefes / dakika veya PaCO ₂ <32 mmHg
> 12.000 hücre / mm ³ , <4000 hücre / mm ³ veya > yüzde 10 olgunlaşmamış (bant) formların WBC sayısı

Akut Pankreatit Yatak başı Şiddet Indexi (BISAP): AP şiddetinin yatak başı değerlendirilmesi 2000'den 2001'e kadar 17.922 vakada yapılmış bir çalışma sonucunda ortaya çıkmıştır. Hastalara ilk 24 saatte aşağıdakilerin her biri için 1 puan verilir;

- BUN > 25 mg / dL,
- Glaskow Koma Skorlaması <15
- SIRS kriterlerini sağlıyor olmak
- Yaş > 60
- Plevral efüzyon varlığı

Sıfır puan alan hastaların ölüm oranı yüzde birden düşükken, beş puan alan hastaların ölüm oranı yüzde 22'ye kadar artmaktadır¹⁵. Tablo 5'te BISAP skorlaması yer almaktadır.

Tablo 5. BISAP skorlaması

BISAP SKORLAMA	
BUN > 25 mg / dL,	0-2 puan: Daha düşük ölüm oranı (<%2) 3-5 puan: Daha yüksek ölüm oranı (>%15)
Gloskow Koma Skorlaması <15	
SIRS	
Yaş > 60	
Plevral efüzyon varlığı	

Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (Balthazar Skorlaması): Pankreas nekrozunun derecesine, inflamasyona ve sıvı koleksiyonlarının varlığına bağlı olarak hesaplanan bir puandır (Tablo 6). Kontrastsız BT bulguları ve nekroza göre puan belirlenir. Sağlanan kriterlere göre 0-3 puan: hafif, 4-6 puan: orta şiddetli, 7-10 puan: şiddetli pankreatiti göstermektedir. Balthazar şiddet skoru 2 puanın altında mortalite %0 iken, 7 puanın üzerinde %17'dir.

Tablo 6. Balthazar skorlaması

	PUAN
BT skor endeksi (BT endeksi + nekroz derecesi)	
BT DERECEŚİ	
A: Normal pankreas	0
B: Fokal ya da diffüz pankreatik genişleme	1
C: Pankreatik ve peripankreatik hafif inflamasyon	2
D: Tek bir alanda sıvı birikimi	3
E: İki veya daha fazla alanda sıvı ya da gaz birikimi	4
NEKROZ DERECEŚİ	
Nekroz yok	0
Pankreasın 1/3'ünde nekroz	2
Pankreasın 1/2'sinde nekroz	4
Pankreasın 1/2'sinden fazlasında nekroz	6

2.8. Akut Pankreatit Komplikasyonları

AP komplikasyonları, lokal ve sistemik olmak üzere iki gruba ayrılır.

2.8.1. Lokal Komplikasyonlar

AP lokal komplikasyonları arasında; akut peripankreatik sıvı toplanması, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon, duvarla çevrili nekroz (walled-off nekroz) ve portomesenterik venöz tromboz yer alır.

2.8.1.1. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu

İnterstisyel ödematöz pankreatitte görülen ve nekroz alanları içermeyen peripankreatik alandaki sıvı toplanmasıdır. Peripankreatik sıvı, interstisyel ödematöz pankreatitin ilk 4 haftası içinde gelişen, nekroz alanları ve psödokist içermeyen sıvı toplanmasıdır. Sıvı koleksiyonu hastaların yaklaşık olarak %50'sinde gerileme gösterirken diğer kalan kısımda ilerleyip psödokist veya apseye dönüşebilir.

2.8.1.2. Pankreatik psödokist

Pankreas parankimi dışında yer alan çevresi duvarla kaplı az miktarda nekroz alanı içeren ya da içermeyen kapsüle sıvıyı tanımlar. Sıklıkla intertisyel ödematöz pankreatitten 4 hafta sonra görülür. Psödokist geçmeyen karın ağrısı, bulantı, ateş, sarılık, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı kliniğiyle fark edilebilir. Amilaz değerinde düşme olmaması, yüksekliğinin devam etmesi psödokist gelişimini düşündürülebilir. Psödokist tanısı abdominal ultrason veya BT ile konabilir. Genellikle psödokistler gövde ve kuyruk kesiminde yer alır. Psödokistler gerileme göstermediğinde, kist çapı <5 cm ise ve komplikasyon yoksa abdominal ultrason ile takip edilir. Kist komplikasyona neden oluyor veya çapında artış oluyor ise, endoskopik ya da cerrahi olarak işlem yapılır^{33,116}.

2.8.1.3. Akut nekrotik sıvı koleksiyonu

Pankreas parankiminde lokal veya diffüz olarak peripankreatik yağ dokusunu etkileyen ölü dokuların varlığıdır. Nekroz alanı etrafında inflamatuvar bir duvar yoktur. Hastalığın 2.ve 3.haftasında oluşmaya başlar. Tanı koymada altın standart abdominal dinamik BT'dir. Steril ve enfekte nekroz olarak üzere ikiye ayrılır. Steril nekrozlar medikal olarak tedavi edilirken enfekte nekroz ise cerrahi yöntemler ile tedavi edilir¹¹⁷.

2.8.1.4. Walled-off nekroz

Akut nekrotik sıvı koleksiyonu ile benzer durumdur ancak burada farklı olan nekroz alanı etrafını çevreleyen inflamatuvar bir duvar vardır. Nekrotik sıvı koleksiyonu hastalık başlangıcından 2-3 hafta içerisinde gelişirken, WON gelişimi 4 hafta veya daha uzun sürede görülür.

2.8.1.5. Portosistemik venöz tromboz

Nekrozitan akut pankreatitli olguların yaklaşık olarak %50'sinde meydana gelir. Nekroz yokluğunda gelişmesi nadir olan bir durumdur¹¹⁸.

2.8.2. Sistemik komplikasyonlar

- **Sıvı ve elektrolit bozukluğu:** En sık görülen komplikasyonlar biridir. Ölümünün çoğuna sıvı elektrolit bozukluğu neden olmaktadır. Pankreatit sırasında kana karışan vazoaaktif olan pankreas içeriği çeşitli organ ve dokularda ciddi bir şekilde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonlara sebep olur. Bradikinin salınımının artması vasküler permeabilityi artırırken, prostaglandin düzeyindeki artış ise vazodilatasyona sebep olur. Hastalık sırasında peripankreatik alana ve dokulara sızan sıvı hipovolemiye sebep olur. Glukagon artışı ve beta hücre harabiyetine bağlı olarak hiperglisemi gelişebilmektedir. Bu hastalarda pre-diyabet ve diyabet gelişimi açısından risk oluşturur^{100,119-121}.

- **Akut böbrek hasarı:** Hastalığın seyri sırasında pankreastan kana vazoaaktif içeriğin salınmasına bağlı olarak akut böbrek hasarı oluşabilir. Prostaglandin artışına bağlı olarak oluşan vazodilatasyon ile meydana gelen üçüncü boşluklara sıvı kaybıyla hipovolemi gelişir ve buna bağlı oligüri, anüri görülebilir. İnflame pankreas dokusundan salınan trombosit aktive edici faktör ile vazokonstriksiyon meydana gelir ve bu da böbrek kanlanması bozar. Mortaliteyi yaklaşık olarak 5 kat artırır¹²¹.

- **Plevral efüzyon ve akut respiratuvar distress bozukluğu:** Plevral efüzyon gelişmesindeki neden pankreatik salgıların transdiyafragmatik olarak plevra boşluğuna yayılmasıdır. Kesin tanı ise torasentez materyalinde amilaz çalışılması ile elde edilir. Oluşan plevral efüzyon ARDS ve atelekteziye sebep olabilir. Bozulan alveole-kapiller membran fonksiyonu, sepsisle tetiklenen dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu ARDS'ye neden olabilir^{122,123}.

- **İleus:** AP seyri sırasında oluşan psödokist ,apse veya hematom sonucunda ileus tablosu oluşabilir¹²⁰.

- **Multi organ disfonksiyon sendromu (MODS):** Hastaların yaklaşık olarak %20'sinde meydana gelebilir. Aktifleşmiş pankreas enzimlerinin ve çeşitli sitokinlerin dolaşıma katılması MODS gelişiminde suçlanmaktadır¹²⁰.

2.9. Akut Pankreatit Tedavisi

Tedavinin temelini yeterli sıvı replasmanı, analjezinin sağlanması, beslenme desteğinin uygun şekilde planlanması, oksijen desteği ve antibiyoterapi oluşturmaktadır.

- **Sıvı replasmanı:** Hastalara ilk 12-24 arasında başlanacak olan sıvı replasmanı mortaliteyi belirgin olarak azaltır. Bu hastalarda masif sıvı verilmesine engel teşkil edecek renal, kardiyovasküler ya da başka engeller yoksa sıvı tedavisi (serum fizyolojik ya da ringer laktat) 5-10mL/kg/saat olacak şekilde başlatılmalıdır. Hipovolemi, hipotansiyon, taşikardi gelişen hastalarda sıvı tedavisi ilk olarak yarım saat içerisinde 20mL/kg olarak verilir. Tedavinin devamına sonraki 8-12 saatte 3mL/kg/saat olarak devam edilir. Hastaya sıvı tedavisi uygulanırken ilk 48 saat boyunca sık aralıklarla hidrasyon ihtiyacı değerlendirilmelidir. Sıvı ihtiyacı değerlendirilirken fizik muayene, hematokrit, kan üre nitrojen (BUN), hemodinamik stabilite göz önünde bulundurulmalıdır. Başlangıç hematokrit ve BUN düzeylerinde azalma olması ile hemodinamik olarak stabil olması (ortalama arter basıncının 65-85 arasında olması, kalp hızının <120 atım /dakika olması, idrar çıkışının 0,5-1cc /kg/saat üzerinde olması) verilen sıvı tedavisinin yeterli olduğunu gösterir^{124,125}.

Yetersiz hidrasyon hipotansiyona ve akut tübüler nekroza neden olabilmektedir. Akut tübüler nekroz gelişen olgularda idrar çıkışı azalacağı için verilen sıvı tedavisi hem periferik hem de pulmoner ödem gelişimine neden olmaktadır. Gereğinden fazla sıvı tedavisi abdominal kompartman sendromuna ve entübasyon ihtiyacı doğmasına sebep olabilir^{126,127}

- **Ağrı Kontrolü:** Ağrı hastalarda sık görülen semptomlardan biridir. Uygun analjezi sağlanmaz ise hemodinamik denge bozulabilir. Hastalarda en önemli parametrelerden biri uygun hidrasyonun sağlanmış olmasıdır. Hipovolemi ile meydana gelebilecek olan bir iskemi durumu karın ağrısına sebep olur. Ağrı kontrolünü sağlamada opioidler etkilidir. Bazı çalışmalar morfinin oddi sfinkter basıncını arttırdığını göstermiştir. Ancak morfinin pankreatit veya kolesistit yaptığına dair veri yoktur, çoğunlukla meperidin tercih edilir^{128,129}.

- **Antibiyotik:** AP tedavisinde profilaktik olarak antibiyotik kullanımının yeri yoktur. Hastalarda meydana gelen ko-enfeksiyon, enfekte nekrozitan pankreatit ve apse durumunda antibiyotik kullanılabilir. Nekroz ve apse varlığında imipenem, meropenem, 3.kuşak sefalosporinler, piperasilin gibi geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanmalıdır¹³⁰.

- **Beslenme:** AP katabolik bir süreç olup hastaların beslenmesi çok önemlidir. Hastalık tanısından sonra oral alımın kesilmesi genel olarak uygulanan bir antitedir. Hastanın oral beslenmesinin başlaması için ağrısının tamamıyla geçmesini beklemeye gerek yoktur. Hastanın laboratuvar bulgularının da normale dönmesini beklemek gerekemeyebilir¹³¹. Beslenmenin başlanma zamanı hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Hafif pankreatitli olgularda intravenöz hidrasyonun ardından genellikle bir hafta içinde oral diyete geçilebilir. Orta ve şiddetli pankreatitli hastalarda oral beslenme gecikeceği için beslenme desteği sıklıkla gereklidir, 5-7 gün içinde oral alıma geçilemeyecekse enteral beslenme tercih edilmelidir. Nazojejenal tüp total parenteral nutrisyona tercih edilmelidir. Beslenmeye erken başlamanın hastane yatış süresini kısalttığı ve komplikasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir¹³².

- **Endoskopik tedavi:** ERCP, koledok taşı ve tıkanma sarılığına bağlı septik tablo varlığında (total bilirubin >4mg/dl, vücut ısısında artış) tercih edilir¹³³. İmpakte olmuş safra taşı gösterildiğinde 72 saat içinde yapılmalıdır. Akut kolanjitli hastalarda ilk 24 saat içinde ERCP önerilirken; kolanjiti olmayan hastalarda ERCP zamanlamasına dair veri yoktur^{134,135}.

- **Cerrahi Tedavi:** Enfekte nekrozu temizlemek, meydana gelen akut hemoraji, abdominal kompartman sendromu gibi durumlar ve geç dönemde meydana gelen psödokistin mekanik bası etkisi gibi durumlarda cerrahi tedavi uygulanabilir. Oluşabilecek pankreatit ataklarını önlemek için kolesistektomi yapılabilir. Enfekte nekroz ve apse varlığında da perkütan drenaj, endoskopik drenaj ve nekrozektomi, drenaj için kateter takılması gibi invaziv girişimler tercih edilebilir¹³⁶

2.10. Fekal Kalprotektin

İlk olarak nötrofil sitoplazmasında bol miktarda bulunan bir protein olarak 1979 yılında keşfedilmiş ve 1980 yılında lökosit derived protein (L1 protein) olarak adlandırılmıştır¹³⁷. Sonrasında ise antiproliferatif ve antimikrobiyal özellikleri fark edilmiş, hücre içi transdüksiyon ve inflamasyon düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilerek kalprotektin adını almıştır¹³⁸. Fekal kalprotektin ölçümü ise ilk defa 1992 yılında Roseth ve arkadaşları tarafından Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile yapılmıştır¹³⁹.

Kalprotektin 36 kilo dalton (kDa) ağırlıkta, iki hafif ve bir ağır subünitten oluşur. Kalprotektin subünitleri kodlayan genler kromozom 1q21'de yer almaktadır. Hücre farklılaşması, immun regülasyon, tümörögenез, apoptoz ve inflamasyon gibi olayların fizyopatogenezinde görev alır¹⁴⁰. İnflamasyon sırasında önemli görevleri vardır ve akut faz reaktanı olarak tanımlanabilir. Nötrofillerin migrasyon, adezyon ve fagositozdaki reseptörlerinin aktifleşmesinde, kemotaksi desteklenmesinde ve hasar ilişkili moleküler patern (DAMPS) olarak immun cevapta yer alır¹⁴¹. Nötrofil sitozolik içeriğinin %60'ını oluşturur. Nötrofillerden başka monosit ve makrofajlarda ve tüm vücutta ağırlıklı olarak plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük, gaita ve sinovyal sıvıda bulunur¹⁴².

Fekal kalprotektin düzeyi intestinal inflamasyon ile güçlü bir paralellik gösterir¹⁴³. Gastrointestinal sistem inflamasyonunda fekal kalprotektin düzeyi serum düzeyinden ortalama altı kat daha yüksektir ve inflamasyonu gösterme gücü serumdan daha fazladır. Bağırsaklarda meydana gelen inflamasyonda fekal kalprotektin düzeyinin artması, inflamasyon bölgesine nötrofillerin göç etmesi ve hasarlı mukozadan nötrofil ve nötrofil içeriğinin barsak lümenine ve gaitaya ulaşması ile açıklanır. Nötrofillerden kalprotektin salınımının, 111 indium işaretli granülosit ekskresyon testi ile korele olduğu gösterilmiştir. Kalprotektin ölçümü bağırsaklarda nötrofil artışını gösterdiğinden indirekt olarak inflamasyonu göstermekte olup, inflamatuvar olaylarda konsantrasyonu 5-40 kat artar¹⁴⁴.

Kalprotektin intestinal pankreatik enzimlere, proteazlara karşı son derece dayanıklıdır¹⁴². Gaitada proteolitik işleme uğramaz ve oda ısısında da 3-7 gün stabil kalabilir.

Fekal kalprotektin düzeyi ELISA ile ölçülür. Gelişen tekniklerle beraber ölçümlerde monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Anormal fekal kalprotektin düzeylerine sebep olduğu bilinen, gastroenterit, gastrointestinal sistem malignitesi, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanan, inflamatuvar barsak hastalığı olan, aktif gastrointestinal sistem kanaması, karaciğer parankim hasarı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Fekal kalprotektin düzeyinin spesifiktesin, sensitivitesine göre düşüktür. Bunun nedeni kronik enfeksiyonlarda, poliplerde de seviyeleri artmış izlenebilir. Fekal kalprotektin düzeyi ile ilgili belirlenmiş tam bir değer yoktur; fakat genel olarak kabul gören 50µg/gr altını normal, 50-100 arasını hafif pozitif, 100µg/gr üzerini yüksek pozitif saymak yönündedir. Yeni tanı İBH'da genelde fekal kalprotektin değerleri 1000 µg/gr üzerindedir. Tedavi ile bu düzeyin azalması takip edilir.

Fekal kalprotektin inflamatuvar barsak hastalıklarını fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir testtir ve hastalık aktivitesini de yansıtır¹⁴⁸. Fekal kalprotektin gastrointestinal yolun her türlü inflamasyonunda artarken inflamatuvar olmayan ishallerde sağlıklı çocuklar ile aynı değerler içinde bulunmuştur. Küçük çocuklarda şiddetli persistan diyarenin immun/inflamatuvar nedenler ile irritabl barsak sendromunu ayırt etmek için kullanılabileceği belirtilmektedir¹⁴⁹.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında klinik, laboratuvar ve hastalık aktivite indeksi endoskopik ve histopatolojik bulgular ile ilişkili değilken, fekal kalprotektin endoskopik ve histolojik bulgular ile yakından ilişkilidir. Crohn hastalığında lezyonlar tüm gastrointestinal sistemde olabilir. Fekal kalprotektin, endoskopik erişimin olmadığı ince barsaklardaki hastalık aktivitesini göstermede çok faydalıdır¹⁵⁰. Bu sebeple fekal kalprotektin inflamasyonu göstermede maliyet olarak uygun, uygulaması kolay bir belirteç olarak sunulmuştur. Fekal kalprotektin düzeyleri düşükse alt gastrointestinal sistemde inflamasyon olma ihtimali daha azdır. Ayrıca fekal kalprotektin inflamatuvar barsak hastalığı alevlenmelerinde yükselirken, remisyonunda azalır. Bu nedenle yalnız

inflamatuar bağırsak hastalığı tanısında değil; takip, relaps ve tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılabilir.

AP hastalarında oluşan inflamasyona sekonder, intestinal membran yapısında bozulma meydana gelir. Bunun sonucunda intestinal mukozada geçirgenlik artar ve bakteriyel translokasyon meydana gelir. Jin Chen ve arkadaşlarının¹⁵¹ akut pankreatitli ratlarda yaptığı bir çalışmada bağırsak permeabilitesinde artış olduğu ve bakteriyel translokasyon olduğu gösterilmiştir. AP tanılı 46 hastayı içeren bir başka çalışmada, plazma kalprotektin düzeyi sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulunmuş, şiddetli pankreatit olgularında hafif şiddetli vakalara göre daha yüksek plazma kalprotektin düzeyleri saptanmıştır¹⁵². Fekal kalprotektin ve elastaz 1 düzeyinin ölçüldüğü akut veya kronik pankreatitli, pankreas kanseri gibi pankreas hastalığına sahip 90 olguda sağlıklı gruba kıyasla kalprotektin ve elastaz düzeyi yüksek bulunmuştur¹⁵³.

Demirbaş ve arkadaşları¹⁵⁴ tarafından yapılan bir çalışmada¹⁵⁴, pediatrik, kronik gastrit tanısı olan vakalarda, fekal kalprotektin düzeyine bakılmıştır. Çalışma 2016-2018 yılları arasında kronik aktif/inaktif gastritli hastalarda yapılmıştır. Bu hastalar aynı zamanda *h.pylori* pozitif ve negatifliğine göre de ayrılmıştır. Fekal kalprotektin düzeyi kronik aktif gastritli hastalarda, kronik inaktif gastritli hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Kalprotektin düzeyi *h.pylori* pozitif olan kronik aktif gastritli hastalarda, inaktif gastritli hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Kronik inflamatuvar hücrelere bağlı nötrofillerin varlığı, kronik aktif gastritin varlığını göstermektedir. Kronik aktif gastritteki yüksek fekal kalprotektin seviyeleri, artmış mukozal makrofaj ve nötrofil seviyelerinin aracılık ettiği mukozal hasara bağlı olabilir.

Serum kalprotektin düzeyi yoğun bakım yatışı olan ve septik durumda olan hastalarda da çalışılmış ve düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur¹⁵⁵. Yoğun bakım yatışı olan 271 hasta ile yapılan bir başka çalışmada, septik durumda olan 77 hastada, diğer hastalara oranla serum kalprotektin düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada septik hastalarda 30 günlük yapılan izlemde kalprotektin düzeyi prokalsitonine oranla daha yüksek saptanmıştır¹⁵⁶. Hiç kuşkusuz septik hastalarda artan kalprotektin düzeyine bakteri veya endotoksemiye yanıt olarak artan nötrofil yapım ve yıkımı sebep olmaktadır.¹⁵⁷

Kalprotektin inflamasyon ile seyreden akciğer hastalıklarında da kullanılmıştır. Astım, kistik fibrozis ve idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda, kalprotektin düzeyinin kontrol grubuna oranla arttığı görülmüştür. Yüksek kalprotektin seviyesine sahip olan hastalarda mevcut akciğer hastalığının daha kötü prognozlu seyrettiği saptanmıştır¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Kalprotektin çeşitli romatolojik hastalıklarda da çalışılmış ve düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. ailesel akdeniz ateşi, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve Sjögren sendromu gibi kronik inflamasyonla karakterize hastalıklarda, kalprotektin düzeyi artış göstermektedir¹⁶¹⁻¹⁶³.

Kalprotektin COVID-19'a yakalanan hastalarda da çalışılmıştır. COVID-19, 2019 yılı Aralık ayının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde yer alan Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nda öksürük, ateş, yorgunluk ve gastrointestinal semptomların da eşlik ettiği pnömoni tablosuyla kendini göstermiş ve hastalık sonrasında pandemiye yol açmıştır¹⁶⁴. Ortaya çıkan bu viral enfeksiyonda nötrofiller önemli rol oynamaktadır. Nötrofiller ve monosit-makrofajlar gibi miyeloid hücreler, bir patojen tehdidini takiben dokuya yönelen lökositlerin büyük bir bölümünü oluşturan temel bağışıklık hücreleridir. Hem nötrofiller hem de inflamatuvar monosit-makrofajlar enfeksiyon bölgesine hızla toplanır ve viral akciğer enfeksiyonlarına karşı konak savunmasında önemli roller oynar^{165,166}. Nötrofillerden salgılanan sitozolik bir protein olan fekal kalprotektin düzeyi COVID-19 hastalarında serum ve gaitadan çalışılmıştır. Yapılan birçok çalışmada serum ve gaita kalprotektin düzeyinin arttığı görülmüştür. Chen ve arkadaşları¹⁶⁷ tarafından yapılan çalışmada serum kalprotektin düzeyi yoğun bakım ünitesinde yatanlarda, serviste yatanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde yatıp fekal kalprotektin düzeyi yüksek olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur. Shi ve arkadaşları¹⁶⁸ tarafından COVID-19'a yakalanan hastalarda yapılan çalışmada ise, invaziv mekanik ventilasyonda takip edilen hastalarda, serum kalprotektin düzeyi, non-invaziv mekanik ventilasyonda takip edilenlere oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalardaki ortalama kalprotektin konsantrasyonları: ventilatör ihtiyaç duyan hastalarda ortalama 8039ng/mL, ventilatör ihtiyacı olmayanlarda ortalama 3365ng/mL olarak ölçülmüştür. Silvin ve arkadaşları¹⁶⁹ tarafından yapılan diğer bir çalışmada COVID-19'a yakalanan, şiddetli klinik tablosu

olan hastalarda ortalama serum kalprotektin değeri ortalama 4983ng/mL, Şiddetli olmayan klinik tablosu olan hastalarda ortalama 985ng/mL olarak bulunmuştur. Effenberger ve arkadaŐları¹⁷⁰ tarafından yapılan, COVID-19 tanısı ve akut diyaresi olan ve olmayan 40 hasta karşılaştırıldığında, diyaresi olan hastalarda daha yksek fekal kalprotektin dzyeleri gsterilmiŐtir (123.2μg/g'ye karşı 17,3μg/g).



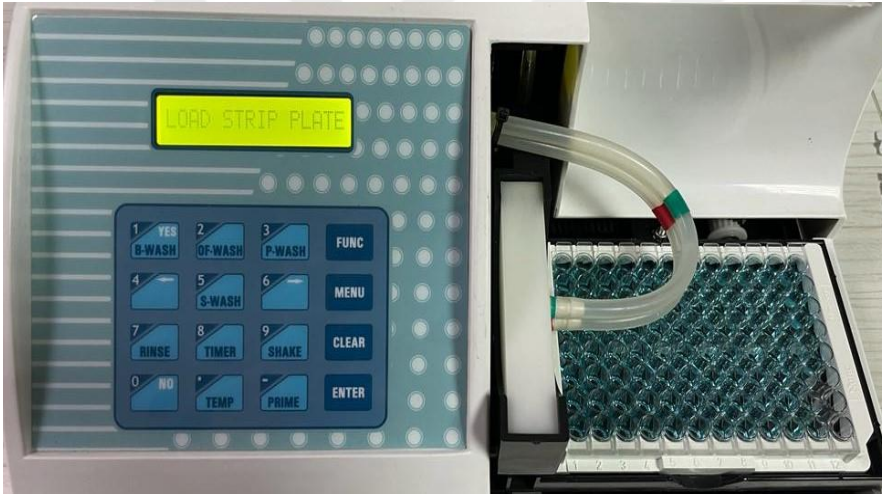
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı servisine 10.10.2020-10.09.2021 tarihleri arasında yatan, 18-75 yaş aralığındaki AP tanılı hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Hem hastalar hem de sağlıklı gönüllüler kalprotektin yalancı pozitifliğine sebep olabilecek gastroenterit, gastrointestinal sistem malignitesi, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı, inflamatuvar barsak hastalığı, aktif gastrointestinal sistem kanaması, karaciğer parankim hasarı olan hastalıklar açısından sorgulandı ve uygun olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Hastaların servis yatışında biyokimyasal ölçümler için kan ve gaita örnekleri alındı.

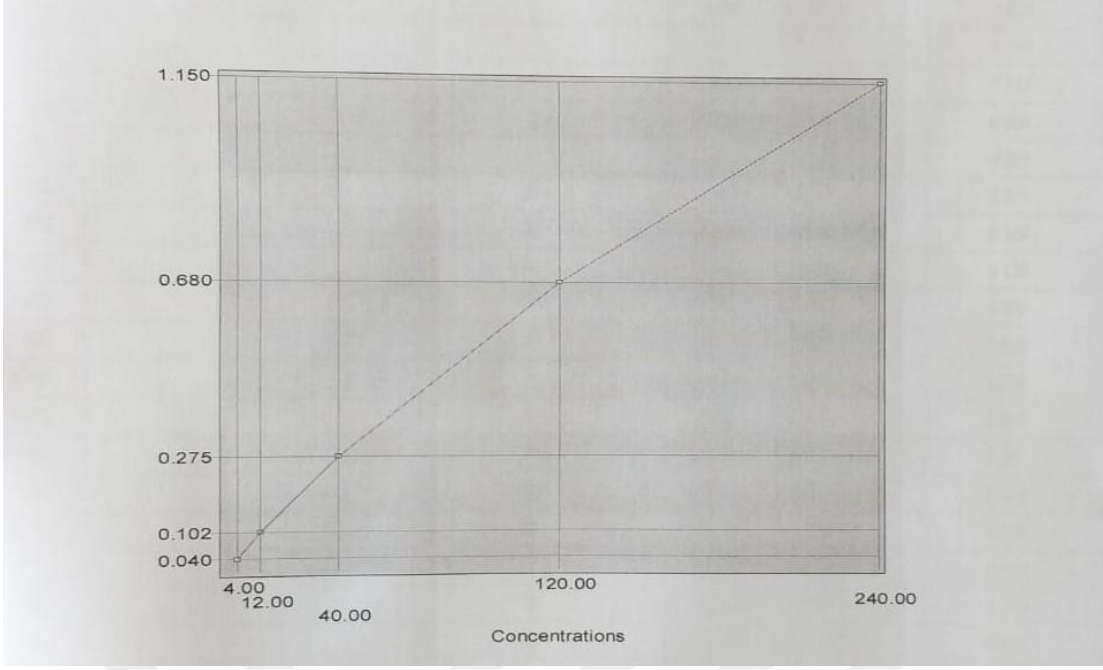
3.1. Gaita Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Kalprotektin Düzeyinin Ölçümü

Hasta ve kontrol grubundan alınan gaita örnekleri, buzdolabında -80°C de çalışılacağı tarihe kadar saklandı. Örnekler BÜHLMANN fCAL® ELISA kiti ve gaita örneklerinin ekstraksiyonunu sağlayan CALEX®Cap kiti ile çalışıldı. ELISA kiti 96 kuyucuktan oluşmaktaydı (Şekil 1). Beşi standart ikisi kontrol olmak üzere yedi kuyucuk kullanıldı. Geriye kalan 89 kuyucuktan 80'i kullanıldı. Örnekler çalışılacağı günden 72 saat önce +4 °C olan buzdolabına alındı. Çalışılacağı gün buzdolabından alınan örnek oda ısısında bekletildikten sonra mevcut gaita örneklerinden özel kalprotektin tüplerine (CALEX®Cap) numuneler alındı. Özel kalprotektin tüpleri Düzce Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ELISA laboratuvarına ulaştırıldı. Mevcut numuneler 3000 devirde beş dakika santrifüj edildi ve supernatant kısmı ayrıştırıldı. Supernatant kısımdan 100µl ve inkübasyon solüsyonundan 400µl alınarak eppendor tüplerine konuldu. Eppendorf tüplerindeki örneklerin her biri en az beş dakika vorteks cihazında tam olarak karışması için bekletildi. Eppendorf tüplerindeki örneklerden 100 µl alındı ve 96 kuyucuklu ELISA kitine konuldu. ELISA kitine numune konulduktan sonra üzeri plaka ile kapatılarak, plaka çalkalayıcısı üzerine ~450 rpm (rounds per minute) hızında en fazla otuz beş dakika olacak şekilde

karıştırıldı. Numuneler karıştırıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300µl yıkama çözeltisi konularak, her bir kuyucuk üç kez yıkandı. Yıkama işlemin ardından her bir kuyucuğa 100µl enzim solüsyonu konuldu. Üzeri plaka ile kapatılarak karıştırıcıda ~450 rpm hızında en fazla otuz beş dakika olmak üzere karıştırıldı. Karıştırma işlemi bittikten sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama solüsyonu konularak beş defa yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işleminin ardından TBM substrat solüsyonundan 100µl kuyucuklara konuldu. Kuyucukların üzeri ışık gelmemesi için alüminyum folyo ile kaplandı. Kaplanan kuyucuklar on beş dakikayı geçmeyecek şekilde ~450 rpm hızında karıştırıldı. Son olarak karıştırılan solüsyona 100µl durdurucu solüsyon eklenerek en fazla otuz dakika bekledikten sonra homojen mavi renk alan örnekler, 450 nm (nanometre) absorbansta okutuldu. Mevcut absorbans değerleri ile kalprotektin eğrisi oluşturularak kantitatif değerler hesaplandı (Şekil 2).



Şekil 1. Örneklerin plakada görünüşleri



Şekil 2. Kalprotektin saptama eğrisi

3.2. İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 paket programına (IBM, Armonk, NY, USA, 2011) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve dağılım histogramları ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin iki grup karşılaştırmaları Student's t testi ile, ikiden daha fazla grup içerenler One-way ANOVA testi ve post-hoc Bonferoni testi ile yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Normal dağılıma uymadığı tespit edilen değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, ikiden daha fazla grup içerenler Kruskal-Wallis testi ve post-hoc Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortanca (1.-3. çeyrek değeri) şeklinde gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson Ki kare testi veya Fisher'in kesin testlerinden uygun olan test kullanıldı. Parametrik sayısal değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan sayısal verilerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tek merkezli yürütülen bu çalışmaya dışlama kriterlerine uyan toplam 49 hasta dahil edildi. Sağlıklı gönüllüler olarak hastane personelinden dışlama kriterlerine uyan toplam 29 kişi dahil edildi. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik verileri, Tablo 7’de verildi.

Tablo 7. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik verileri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş (Ortalama±SS)	63,29±17,83	31,17±9,26	<0,001
Cinsiyet (n/%)	<i>Erkek 22(%44,9)</i>	<i>Erkek 18(%62,1)</i>	0,143
	<i>Kadın 27(%55,1)</i>	<i>Kadın 11(%37,9)</i>	
Etiyoloji (n/%)	<i>Biliyer, 41 (%83,7)</i>		
	<i>Non-biliyer 8(%16,3)</i>		
Komorbid Hastalıklar (n/%)	<i>Kolelitiazis, 1 (%2)</i>		
	<i>Romatoid artrit, 1 (%2)</i>		
	<i>Osteoporoz 2 (%4,1)</i>		
	<i>Nörolojik hastalık 5(%10,2)</i>		
	<i>KBY 3 (%6,1)</i>		
	<i>Hipotroidi 2(%4,1)</i>		
	<i>Hiperlipidemi 7(%14,3)</i>		
	<i>Kalp yetmezliği, KAH 6(%12,2)</i>		
	<i>Astım/KOAH 7(%14,3)</i>		
	<i>DM 17(%34,4)</i>		
	<i>HT 28(%57,1)</i>		
	<i>Deri hastalığı 3(%6,1)</i>		
Yatış süresi, gün (±SS)	5,59±2,45		

Kısaltmalar: SS; standart sapma, KBY: kronik böbrek yetmezliği, KAH; koroner arter hastalığı, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM; diabetes mellitus, HT; hipertansiyon

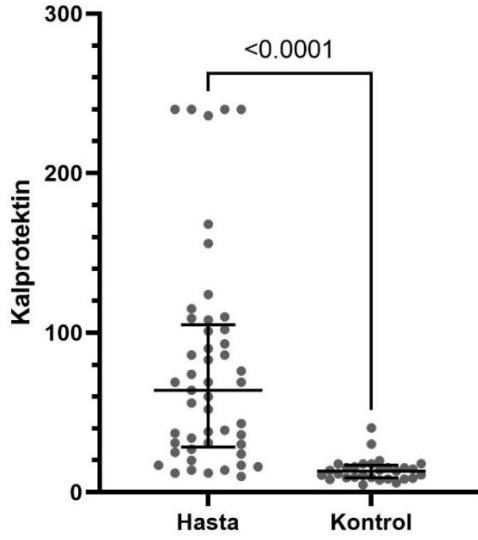
Çalışmamıza katılan 49 hastanın 22'si erkek, 27'si ise kadındı. Sağlıklı gönüllülerin ise 18'i erkek, 11'i kadındı. Hastalık etiyojisi incelendiğinde 41 hastanın (%83,7) biliyer, dokuz hanınsa (%16,3) non-biliyer sebeplere sekonder AP geçirdiği görüldü. Hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde 28'inde hipertansiyon, 17'sinde diyabetes mellitus, yedisinde astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), yedisinde hiperlipidemi, altısında kalp yetmezliği, beşinde nörolojik hastalıklar (serebrovasküler olay (SVO), Parkinson, epilepsi), ikisinde osteoporoz, birinde romatoid artrit, üçünde kronik böbrek yetmezliği, ikisinde hipotroidi, yedisinde hiperlipidemi görüldü. Hastanede kalış süreleri ortalama $5,59 \pm 2,45$ gün olarak saptandı.

Hastaların laboratuvar verileri Tablo-8'de verildi. Fekal kalprotektin ortanca düzeyleri $64 \mu\text{g/g}$ (28,5-105), CRP $4,39 \text{mg/L}$ (1,64-9,94), ESD 40mm/sa (27-65), amilaz 926U/L (486-1694,5), lipaz 1399U/L (787,5-2308,5), AST 117U/L (63,5-259,5), ALT 134U/L (49,5-308,5), albümin $3,9 \text{g/dL}$ (3,705-4,225), LDH: 302U/L (211,5-398,5), üre 32mg/dL (25-40,15), kreatinin $0,82 \text{mg/dL}$ (0,685-1,03), kalsiyum $9,3 \text{mg/dL}$ (8,8-9,65), lökosit $9800 \text{ } 10^3/\text{uL}$ (7900-12550), hemoglobin $12,7 \text{g/dL}$ (11,4-13,85), hematokrit $38,3 \%$ (34,15-41,5), total bilirubin $1,5 \text{mg/dL}$ (0,875-4,325), direk bilirubin $1,1 \text{mg/dL}$ (0,345-3,32) olarak saptandı. Sağlıklı gönüllülerin ortalama kalprotektin düzeyi ise $13,29$ (9,03-16,915) olarak ölçüldü. Kalprotektin düzeyi beklenildiği gibi hasta grubunda belirgin daha yüksek saptandı (Tablo 8, Şekil 3).

Atlanta skoruna göre ayrıldığında hastaların %55,1'i hafif, %28,6'sı orta, %16,3'ü ise şiddetli pankreatit olarak sınıflandı. Ranson skoruna göre hastaların 11'nin skoru 0, 10'nun 1, kalan 37 hastanın Ranson skoru ≥ 2 olarak saptandı. Balthazar skorunda 6 hastanın BT'si olmadığı için kalan 43 hastanın %58,1'nin skoru 0, %8,2'sinin skoru 1, %18,4'nün skoru 2, %4,1'nin skoru 3 ve %6,1'nin skoru ise 4 olarak saptandı. Hastaların Ranson, APACHE-II ve Balthazar skorlarına bakıldığında Ranson skoru ortalama değeri $2,08 \pm 1,62$, APACHE-II skoru ortalama değeri $5,94 \pm 3,8$, Balthazar skoru ortalama değeri ise $0,93 \pm 1,28$ olarak belirlendi (Tablo 9).

Tablo 8. Hastaların laboratuvar verileri

	Hasta	Kontrol	P
Fekal kalprotektin($\mu\text{g/g}$) median (min-max)	64 (28,5-105)	13,29 (9,03-16,91)	<0,001
CRP (mg/L), median (min-max)	4,39 (1,64-9,94)		
ESD (mm/sa), median (min-max)	40 (27-65)		
Amilaz (U/L), median (min-max)	926 (486-1694,5)		
Lipaz (U/L), median (min-max)	1399 (787,5-2308,5)		
AST (U/L), median (min-max)	117 (63,5-259,5)		
ALT (U/L), median (min-max)	134 (49,5-308,5)		
Albümin (g/dL)	3,9 (3,7-4,2)		
LDH (U/L), median (min-max)	302 (211,5-398,5)		
Üre (mg/dL), median (min-max)	32 (25-40,15)		
Kreatinin (mg/dL), median (min-max)	0,82 (0,68-1,03)		
Kalsiyum (mg/dL), median (min-max)	9,3 (8,8-9,65)		
WBC ($10^3/\text{uL}$), median (min-max)	9800 (7900-12550)		
Hemoglobin (g/dL), median (min-max)	12,7 (11,4-13,85)		
HTC (%), median (min-max)	38,3 (34,15-41,5)		
Total Bilirubin (mg/dL), median (min-max)	1,5 (0,875-4,325)		
Direkt Bilirubin (mg/dL), median (min-max)	1,1 (0,345-3,32)		

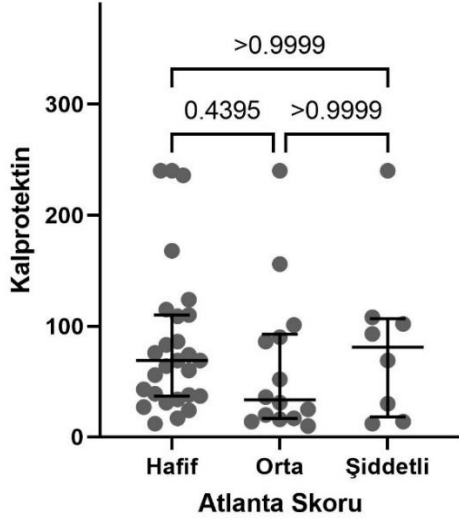


Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarının kalprotektin düzeylerinin nokta dağılım grafiği ile karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortanca ve 1.-3. çeyrek değerlerini göstermektedir.

Atlanta kriterlerine göre hafif, orta ve şiddetli akut pankreatit sınıflamasına ayrılan hastaların demografik özellikleri, Ranson ve APACHE-II kriterleri ile olan ilişkileri ve hastanede yatış süreleri incelendiğinde, pankreatit şiddetinde artış ile Ranson ve APACHE-II skorlarındaki artış arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo-9). Atlanta kriterlerine göre pankreatit şiddetinde artış ile kalprotektin düzeylerinde artış arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,346$) (Şekil-4).

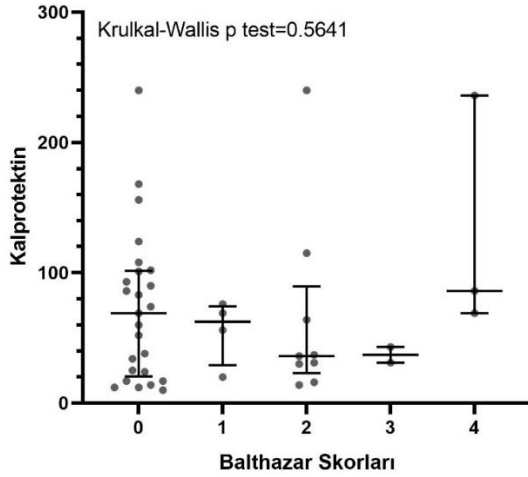
Tablo 9. Atlanta şiddet ölçeğine göre gruplara ayrılmış hastaların demografik, hastane kalış süreleri, hastalık şiddetleri, Ranson, Balthazar, Apache skor ortalamaları

	Hafif (n=27)	Orta (n=14)	Şiddetli (n=8)	P değeri
Yaş, yıl (ortalama±SS)	59,3±20,03	64,43±13,9	74,75±10,87	0,104*
Cinsiyet				
Erkek	15(%55,6)	5(%35,7)	2(%25)	0,239**
Kadın	12(%44,4)	3(%64,3)	6(%75)	
Etiyoloji				
Biliyer	22(%81,5)	13(%92,9)	6 (%75)	0,591**
Non-biliyer	5(%18,5)	1(%7,1)	2 (%25)	
Ranson skoru (ortalama)	0,93	3,64	3,25	<0,001*
Ranson skoru				
0	11 (%40,7)	0 (%0)	0(%0)	<0,001**
1	9 (%33,3)	1 (%7,1)	0(%0)	
2	5 (%18,5)	0 (%0)	2(%25)	
3	2 (%7,4)	5 (%35,7)	2(%25)	
4	0 (%0)	5 (%35,7)	4(%50)	
5	0 (%0)	3 (%21,4)	0(%0)	
Balthazar skoru (ortalama±SS)	0,95±1,36	0,95±1,36	0,71±0,95	0,963*
Balthazar skoru				
0	13 (%59,1)	8 (%57,1)	4 (%57,1)	0,998**
1	2 (%9,1)	1 (%7,1)	1 (%14,3)	
2	4 (%18,2)	3 (%21,4)	2 (%28,6)	
3	1 (%4,5)	1 (%7,1)	0 (%0)	
4	2 (%9,1)	1 (%7,1)	0 (%0)	
APACHE-II skoru (ortalama±SS)	4,19±2,35	5,93±1,07	11,88±4,91	<0,001*
Hastanede kalış süresi, gün (ortalama±SS)	4,93±2,37	6,57±2,21	6,13±2,7	0,045*
			Skor ortalaması (ortalama±SS)	
Ranson skoru			2,08±1,02	
Balthazar skoru			0,93±1,28	
Apache skoru			5,94±3,8	



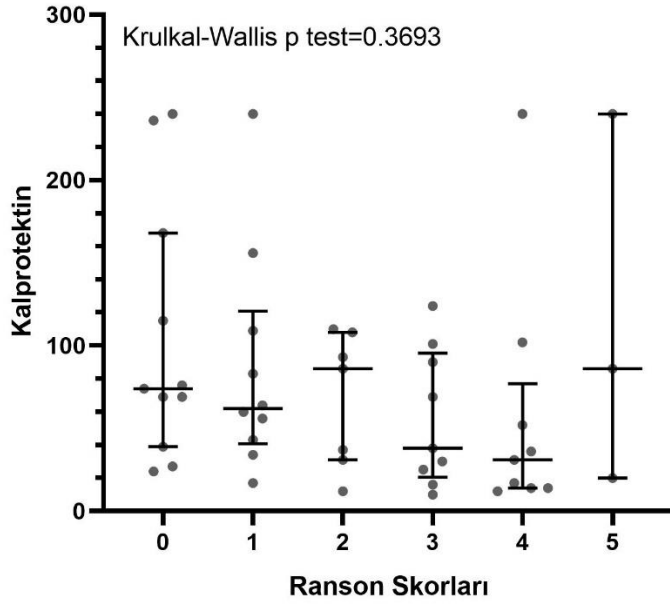
Şekil 4. Hastalar Atlanta skorlarına göre gruplandırıldığında, kalprotektin düzeylerinin nokta dağılım grafiği ile karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortanca ve 1.-3. çeyrek değerlerini göstermektedir.

Hastalar Balthazar skorlarına göre gruplandırıldığında, skorda artış ile kalprotektin düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.5641$) (Şekil-5)



Şekil 5. Hastalar Balthazar skorlarına göre gruplandırıldığında kalprotektin düzeylerinin nokta dağılım grafiği ile karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortanca ve 1.-3. çeyrek değerlerini göstermektedir.

Akut pankreatitli hastaların fekal kalprotektin değerleri ile Ranson skorları kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,3693$) (Şekil-6).



Şekil 6. Hasta Ranson skorlarına göre gruplandığında kalprotektin düzeylerinin nokta dağılım grafiği ile karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortanca ve 1.-3. çeyrek değerlerini göstermektedir.

Hastalar Atlanta sınıflandırmasına göre gruplara ayrılarak, fekal kalprotektin düzeyi ve diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkileri incelendiğinde ne kalprotektin düzeyi ne de diğer laboratuvar parametreleri ile pankreatit şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo-10).

Tablo 10. Atlanta Şiddet ölçeğine göre gruplara ayrılmış hastaların laboratuvar verileri

	Hafif (n=27)	Orta (n=14)	Şiddetli (n=8)	p
Fekal kalprotektin(µg/g)	84,48±66,49	63,86±66,43	83,5±74,2	0,346
CRP (mg/L),	6,76±7,99	5,87±9,01	8,74±5,04	0,100
ESD (mm/sa)	38,78±26,91	56,5±13,87	54,17±23,09	0,028
Amilaz (U/L)	1279,89±984,41	1144,07±785,3	854,5±810,13	0,468
Lipaz (U/L)	1749±1075,68	1454,14±913,76	1316,25±670,22	0,508
AST (U/L)	126,09±89,76	237,5±154,41	150,53±112,89	0,099
ALT (U/L)	177,67±188,2	231,07±164,17	131,34±121,15	0,372
Albümin (g/dL)	3,94±0,47	3,95±0,3	3,97±0,32	0,986
LDH (U/L)	261,89±72,88	419±144,22	366,25±108,98	0,001
Üre (mg/dL)	32,1±11,82	34,75±12,79	69,43±86,24	0,069
Kreatinin (mg/dL)	0,86±0,24	0,85±0,26	2,2±3,25	0,393
Kalsiyum (mg/dL)	9,14±0,68	14,99±21,31	9,23±1,03	0,585
WBC (10³/uL)	10390±3446,77	11864,29±4817,85	10058,75±5066,27	0,319
Hemoglobin (g/dL)	12,67±2,1	12,69±1,69	12,86±1,7	0,868
HTC (%)	37,67±5,85	37,65±5,31	39,84±5	0,440
Total Bilirubin (mg/dL)	2,77±2,87	2,51±2,19	2,52±1,73	0,790
Direkt Bilirubin (mg/dL)	2,17±2,54	1,76±1,77	1,72±1,54	0,894

Fekal kalprotektin ile diğer parametrelerin korelasyon analizinde, hasta yaşı ($p=0,047$) ve CRP ($\rho=0,339$ ve $p=0,018$) arasında anlamlı ilişkili bulundu. Ranson skoru, Balthazar skoru, APACHE-II skoru ve diğer kan parametreleri ile ilişki saptanmadı. (Tablo-11).

Son olarak, kalprotektin düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,530$).

Tablo 11. Kalprotektin düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyon analizi

		Yaş	Atlanta Skoru	Ranson Skoru	Balthazar skoru	Apache skoru	Hastanede kalış süresi	CRP	ESR	Amilaz	Lipaz	AST	ALT	Albumin	LDH	Üre	Kreatinin	Kalsiyum	WBC	Hemoglobin	HTC	Total Bilirubin	Direkt Bilirubin
Kalprotektin düzeyi	rho	-0,285*		-0,254	-0,008	-0,203	-0,092	0,339*	-0,229	-0,098	-0,154	-0,164	0,016	-0,062	-0,235	0,100	0,055	-0,013	-0,155	0,018	-0,035	0,194	0,203
	p değeri	0,047		0,078	0,958	0,163	0,530	0,018	0,160	0,501	0,291	0,260	0,911	0,673	0,104	0,493	0,705	0,927	0,287	0,904	0,813	0,181	0,161
	N	49	49	49	43	49	49	49	39	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49

5. TARTIŞMA

AP her yaşta görülmekle birlikte en sık 30-60 yaş arasında görülmektedir¹⁷¹. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hasta grubunun yaş ortalaması 63,29±17,83 saptanmıştır. Literatürde cinsiyetler arası pankreatit sıklığına dair çelişkili bildirimler mevcuttur. Örneğin Amerika Birleşik Devleti'nde 2016 yılında yapılan bir çalışmada, toplam 519.035 hastanın 247.505'i kadın, 271,53'ü erkek olarak bildirilmiştir¹⁷⁰. Yine Amerika Birleşik Devleti'nde 2001-2014 yılları arasında AP tanılı, toplam 2,368,780 hastanın 1,192,713'ü erkek, 1,175,895'i ise kadın olarak bildirilmiştir¹⁷². Öte yandan, ülkemizde Tandoğan ve arkadaşları¹⁷³, 2005-2010 yılları arasında, 184 hasta içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların 105'ini kadın, 79'unu ise erkek olarak bildirmiştir. Çalışmamızda Tandoğan ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hastaların %55,1'i kadın, %44,9'u erkekti.

Cinsiyet farkı ile ilgili çelişkili bilgiler olmakla birlikte; alkolik pankreatit daha çok erkeklerde görülürken, biliyer sebeplere sekonder pankreatit kadınlarda daha sık görülmektedir¹⁷⁴. Alkole bağlı akut pankreatit 25-54 yaş arasında daha fazla görülürken, biliyer kökenli akut pankreatit 18-24 yaş arasında daha fazla görülmüştür. Alkole bağlı akut pankreatit oranı erkeklerde %36,4 iken, kadınlarda 13,8 olarak bildirilmiştir. Biliyer kökenli akut pankreatit ise kadınlarda %30,2, erkeklerde %19,3 saptanmıştır¹⁷². Alkole bağlı pankreatit Amerika, Avrupa ülkeleri ve Japonya'da daha sık görülmekteyken diğer Asya ülkelerinde biliyer pankreatit daha sık görülmektedir¹⁷⁵. Bizim çalışmamızda hastaların 41'inde (%83,7) biliyer, sekizinde (%16,3) non-biliyer sebepler saptandı. Çalışmaya katılan 27 kadından 23'ünde (%85,1), 22 erkekten ise 18'inde (%81,8) biliyer sebepler saptandı. Alkole bağlı akut pankreatit sadece bir erkek hastada görüldü. Katılan çoğu hastanın biliyer kaynaklı AP olması, çalışmamızda kadın hasta sayısının daha fazla olması, gelişmekte olan ülkelerde AP'de en sık sebebin biliyer patolojiler olması ve merkezimizin girişimsel biliyer işlemler için referans merkezi olması ile açıklanabilir. Yine Tandoğan ve arkadaşları¹⁷³ tarafından yapılan çalışmadaki hastaların etiyojilerine bakıldığında, çalışmamızdaki verilerle uyumlu şekilde hastaların 112'si biliyer sebepli, 72'si ise non-biliyer sebepli AP olarak bildirilmiştir.

Kalprotektin özellikle intestinal patolojilerde, hastalık tanısına katkıda bulunması ve ayırıcı tanıda yardımcı olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Oda ısısında uzun süre stabil kalabilmesi, az miktarda numune ile kolayca çalışılabilir olması ve intestinal inflamasyonu gösteren non-invaziv bir test olması sebebiyle özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve irritable bağırsak sendromu ayırımında, ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı takibinde, bir çok ülkede rutin olarak kullanılmaktadır^{141,176-179}. Fekal kalprotektinin bu özellikleri hem AP etiyojisinde hem de AP'ye bağlı sistemik inflamasyonun tetiklediği ve nekrotik pankreas dokusunun enfeksiyonuna sebep olan intestinal inflamasyonun dolaylı bir göstergesi olabileceği, hastalık şiddeti ile korele seyredebileceği ve olası komplikasyonları öngörmeye faydalı olabileceği hipotezlerini doğurmuştur.

Fekal kalprotektin değerinin normal $<50\mu\text{g}/\text{gr}$ olup bu düzey yaşa bağlı değişiklikler göstermektedir.^{142,180} Erişkinlerde $>50\mu\text{g}/\text{gr}$ anlamlı olarak kabul edilmekte olup median değeri sağlıklı bireylerde $25\mu\text{g}/\text{gr}$ 'dir^{177,181}. Yapılan bir meta analizde cut-off değeri $50\mu\text{g}/\text{gr}$ olarak alındığında spesifite %94 iken sensivite %93 olarak bildirilmiştir¹⁸⁰.

Çalışmamızda fekal kalprotektin değeri kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmıştır. Hasta grubunda kalprotektin değeri, ortanca değeri $64\mu\text{g}/\text{gr}$ (min-max 28,5-105), kontrol grubunda ise ortanca değeri $13,29\mu\text{g}/\text{gr}$ (min-max 9,03-16,915) saptanmıştır ($p<0,001$). Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla literatürde AP tanılı hastalarda fekal kalprotektin düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu yüzden literatürde tanısız açıdan anlamlı cut-off değeri bulunamamıştır. AP dışı hastalıklarda yapılan bir çok çalışmada cut-off değerinin $>50\mu\text{g}/\text{gr}$ olması organik patolojiye yönelik spesifite ve sensiviteyi arttırmaktadır¹⁸⁰. Örneğin karaciğer sirozu tanısı olan hastalarda Alempijevic ve arkadaşlarının¹⁸² yaptığı bir çalışmada, hasta grubunda fekal kalprotektin ortalama değeri $189,1\pm 168,0\mu\text{g}/\text{gr}$, kontrol grubunda ise $35\pm 26\mu\text{g}/\text{gr}$ olarak bulunmuştur. Fekal kalprotektin değerinin MELD ve Child-Pugh skoru ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda da fekal kalprotektin değeri ile skorlamalar kullanılarak belirlenen akut pankreatit şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,717$). Ülseratif kolitli hastalarda yapılan bir çalışmada fekal kalprotektin değeri endoskopik aktiviteyi birçok parametreye göre daha anlamlı

yansıtmıştır. Fekal kalprotektin değeri cut-off olarak 57µg/gr alınca sensitivite %91, spesifite ise %90 olarak bulunmuştur¹⁸³. Klingberg ve arkadaşları¹⁸⁴ tarafından ankilozan spondilitli hastalarda yapılan bir çalışmada hasta ve kontrol gruplarının serum ve gaitada fekal kalprotektin değerine bakılmıştır. Ayrıca hasta grubunun gaita ve serum kalprotektin değerleri CRP, ESD, lökosit, trombosit ve diğer belirteçlerler karşılaştırılmıştır. Fekal kalprotektin değeri <50µg/gr normal, serum kalprotektin değerinin ise 500-300ng/mL arası normal olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan 205 hastanın ortalama fekal kalprotektin değeri 85µg/gr bulunmuşken, serum kalprotektin değeri ise 432ng/mL olarak bulunmuştur. Fekal kalprotektin değeri ile CRP, ESD ve lökosit değeri arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, serum kalprotektin ile bu parametreler arasında benzer anlamlı ilişki bulunamamıştır. Aynı zamanda fekal kalprotektin değeri ankilozan spondilit tanısı olup NSAID kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ancak anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Akut pankreatit şiddetini öngörmeye birçok skorlama sistemi mevcut olup en eski kullanılan skorlama sisteminden biri Ranson skorlamasıdır. Yaygın olarak kullanılmaya devam etse de, 110 çalışmayı içeren bir meta analizde, Ranson skoru ciddiyeti belirlemede zayıf bir belirteç olarak bulunmuştur¹⁸⁵. Fekal kalprotektin düzeyleri ile Ranson skorunun korele seyretmememesi bu duruma açıklanabilir, Ranson skorunun hastalık şiddetini öngörmeye etkisinin az olacağı düşünerek çalışmaya APACHE skorlaması ve Balthazar skorlaması da dahil edildi.

Balthazar skorlaması ile ilgili bir çalışmada, pankreasta nekroz oranı %30'dan fazla olduğunda mortalite ve morbidite oranı belirgin olarak artmıştır⁹⁹. Nekrotizan pankreatit organ yetmezliğini kesin olarak meydana geleceğini göstermez ancak tedavi yaklaşımını değiştirebilir. BT şiddet indeksi ile değerlendirilen AP tanılı 268 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, BT şiddet indeksi >5 olan hastaların mortalite oranı sekiz kat, hastanede yatış süresi ise 17 kat artırmıştır¹⁸⁶. APACHE-II skoru ilk olarak yoğun bakımdaki kritik durumdaki hastalar için geliştirilmiştir. Skor 1985'ten itibaren kullanılmakta olup 1989 yılında daha basit ve kullanışlı hale getirilmiştir. Yapılan çalışmalarda APACHE-II skoru <8 olanlarda mortalite %4'ten az iken, ≥8 olanlarda mortalite %11 ile %18 arasındadır³⁷. Bizim çalışmamızda Ranson skoru ≥3 olan hasta sayısı 21 idi. Bu 21 hastanın altısında şiddetli pankreatit gelişti.

Mortalite oranı %0'dı. APACHE-II skoru ≥ 8 olan hasta sayısı dokuzdu ve bu hastalarda sekizinde şiddetli akut pankreatit gelişti. Mortalite oranı %0'dı. Bütün hastaların Balthazar skoru ≤ 5 idi ve altı hastanın BT'si olmadığı için hesaplanamadı. Atlanta skorlamasına bakarsak 27 hasta hafif şiddetli, 14 hasta orta şiddetli, sekiz hasta şiddetli akut pankreatit geçirdi. Ortalama hastanede kalış süresi ise $5,59 \pm 2,45$ gündü. Fekal kalprotektin değeri ile APACHE-II skorlaması, Atlanta sınıflandırması, Ranson skoru ve Balthazar skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu skorlamalar ile fekal kalprotektin değerleri arasında korelasyon saptanamaması, yukarıda bahsedildiği üzere aslında bu skorların pankreatit şiddetini öngörmeye pek de başarılı olmamaları, düşük hasta sayısı ve komplikasyonların daha sık görüldüğü alkole sekonder pankreatit vakalarının çok az olması ile açıklanabilir.

Lokal komplikasyonlara bakılırsa iki (%4) hastada akut peripankreatik sıvı toplanması, üç (%6,1) hastada ise akut nekrotik koleksiyon görüldü. Peripankreatik sıvı toplanması olan hastalarda kalprotektin ortalama değeri $31,5 \mu\text{g}/\text{gr}$, nekrotik koleksiyon görülen hastalarda ise kalprotektin değeri $181,6 \mu\text{g}/\text{gr}$ olarak geldi ve anlamlı olarak yüksek görüldü. Bu durum, fekal kalprotektin ve hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu şeklinde yorumlandı.

Fekal kalprotektin değeri ile birçok laboratuvar parametresi karşılaştırılmış olup sadece CRP ile anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.001$). Amilaz, lipaz, sedimentasyon, lökosit ve diğer faktörler ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ankilozan spondilitli hastalar ile yapılan bir çalışmada fekal kalprotektin değeri ile CRP, ESD ve lökosit değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur¹⁸⁴ ($p < 0.001$). Erçalık ve arkadaşları¹⁸⁷ tarafından yapılan bir çalışmada fekal kalprotektin değeri ile CRP, ESD arasında anlamlı fark bulunamamıştır¹⁸⁷. Gundling ve arkadaşları¹⁸⁸ tarafından yapılan bir çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda fekal kalprotektin değeri yüksek bulunmasına rağmen CRP ile fekal kalprotektin arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır¹⁸⁸. Karaciğer sirozu olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada karaciğer sirozu olan hastalarda ve spontan bakteriyel peritonitli hastalarda fekal kalprotektin değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, CRP ile kalprotektin değerleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır¹⁴⁶. Literatürdeki farklı hastalıklarda olsa da bildirilenin aksine, fekal kalprotektin değeri ile CRP arasında korelasyon görülmüştür. CRP akut

pankreatit tanısında kullanılan en yararlı biyokimyasal testlerden biridir. İlk 48 saatte CRP değerinin $\geq 15\text{mg/dL}$ 'den fazla olması hastalık Şiddetine öngörmede önemli yere sahiptir. CRP değerinin sensitivitesi ve spesifitesi $>70\%$ 'tir¹². Fekal kalprotektin ile CRP ile anlamlı olarak ilişki saptandığı için, fekal kalprotektin tıpkı CRP gibi hem AP tanısında hem de Şiddetinin öngörmede kullanılabilir. Ayrıca testin non-invaziv olması da avantaj sağlamaktadır.

Son olarak, hastanede yatış süresi ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.045$). Literatürde yüksek CRP seviyelerinin, daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Çalışmamızda fekal kalprotektin değerleri ile CRP arasında korelasyon görölmesine rağmen, hastanede yatış süreleri arasında ilişki saptanamaması, düşük hasta sayısı ile açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, 10.10.2020-10.09.2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim dalı servisine akut pankreatit ile yatan 49 hasta ve İç Hastalıkları poliklinik başvurusu olan 29 gönüllü hasta ile yapıldı.

1. Çalışmaya katılan hastaların 22'si erkek, 27'si ise kadındı. Hastaların 41'inde biliyer sebepli akut pankreatit meydana gelmiştir. Biliyer sebepli akut pankreatit beklenildiği şekilde kadın hastalarda daha çok görülmüştür.
2. Hastaların ortanca yaş değeri 65(51,5-76,5) iken kontrol grubunda ortanca yaş değeri 28(22,5-39) olarak görüldü. Fekal kalprotektin yalancı pozitifliğine sebep olabilecek durumların dışlandığı, hasta popülasyonu ile benzer yaş aralığında kontrol grubu oluşturmak mümkün olmadı. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Zira yaşla birlikte fekal kalprotektin değerinde artış olduğu bilinmektedir. AP'de aynı yaş grubundan oluşan kontrol grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç var.
3. Çalışmaya katılan hastaların CRP değerleri ile fekal kalprotektin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Fekal kalprotektin AP tanısında ve şiddetini öngörmeye non-invaziv bir test olarak kullanılabilir.
4. Fekal kalprotektin değeri ile hastalık şiddetini yansıtan Ranson, APACHE-II ve Atlanta skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
5. Fekal kalprotektin, intestinal inflamasyona sebep olabilecek maligniteler, NSAID kullanımı, Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığında artış gösterebilir. Akut pankreatitli hastalar değerlendirilirken yalancı pozitiflik durumları göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Mutinga, M. *et al.* Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int. J. Pancreatol.* **28**, 91–5 (2000).
2. Gloor, B. *et al.* Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* **88**, 975–9 (2001).
3. Singh, V. K. *et al.* An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 1098–103 (2011).
4. Banks, P. A. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* **56**, S226-30 (2002).
5. Andersson, R. & Wang, X. D. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann. Acad. Med. Singapore* **28**, 141–6 (1999).
6. Watanabe, T. *et al.* Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol.* **9**, 1234–49 (2016).
7. Waller, A., Long, B., Koyfman, A. & Gottlieb, M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. *J. Emerg. Med.* **55**, 769–779 (2018).
8. Ranson, J. H. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am. J. Gastroenterol.* **77**, 633–8 (1982).
9. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. & Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **13**, 818–29 (1985).
10. Fisher EW, Andersen DK, Bell RH Jr, Saluja AK, B. F. *Schwartz's Principles of Surgery.* (2005).
11. Hagjer, S. & Kumar, N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis - A prospective observational study. *Int. J. Surg.* **54**, 76–81 (2018).
12. Larvin, M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 122–30 (1997).
13. Vermeire, S., Van Assche, G. & Rutgeerts, P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* **55**, 426–31 (2006).
14. Fagerberg, U. L., Löf, L., Lindholm, J., Hansson, L.-O. & Finkel, Y. Fecal

- calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **45**, 414–20 (2007).
15. Ertekin, V., Selimoğlu, M. A., Turgut, A. & Bakan, N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* **44**, 544–6 (2010).
 16. Johne, B., Kronborg, O., Tøn, H. I., Kristinsson, J. & Fuglerud, P. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method. *Scand. J. Gastroenterol.* **36**, 291–6 (2001).
 17. Yagmur, E. *et al.* [Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **131**, 1930–4 (2006).
 18. Snell R. The Gastrointestinal Tract. in 254–255 (1992).
 19. Snell R. *clinical anatomy.* (1992).
 20. Fisher EW, Andersen DK, Bell RH Jr, Saluja AK, B. F. Schwartz's Principles of Surgery. in *Schwartz's Principles of Surgery* 1221–1297 (2005).
 21. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. in *Textbook of Medical Physiology* 556 (1961).
 22. McHenry CR, S. J. Anatomy and Embryology of the Pancreas. Textbook of Endocrine Surgery. in *Anatomy and Embryology of the Pancreas. Textbook of Endocrine Surgery.* 549–555 (1997).
 23. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. in *Textbook of Medical Physiology* 799–802 (2006).
 24. Carroll, J. K., Herrick, B., Gipson, T. & Lee, S. P. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. Fam. Physician* **75**, 1513–20 (2007).
 25. Norman,anthony;henry, helen. pancreatic hormones. in *hormones* 109–139 (2015).
 26. Sabiston, D. C. *Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice* (1986).
 27. Hermann, R. E. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **266**, 1576 (1991).
 28. Halsted WS. *Johns Hopkins Hosp Bulletin.* (1901).
 29. Ranson, J. H. *et al.* Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* **139**, 69–81 (1974).

30. Hermann, R. E. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **266**, 1576 (1991).
31. Imrie, C. W. Prognostic Indicators in Acute Pancreatitis. *Can. J. Gastroenterol.* **17**, 325–328 (2003).
32. Ranson, J. H. *et al.* Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* **139**, 69–81 (1974).
33. Seymour I, Schwartz G, T. S. Principles of Surgery. in *Principles of Surgery* 1467–99 (1999).
34. Banks P. A, Bollen T. L, Dervenis C, Gooszen H. G, Johnson C. D, Sarr M. G, et al. Classification of Acute Pancreatitis (2012): Revision of the Atlanta Classification and Definitions by International Consensus (2013). in *Classification of Acute Pancreatitis (2012): Revision of the Atlanta Classification and Definitions by International Consensus (2013)*. 102–111 (2013).
35. Forsmark, C. E. & Baillie, J. [AGA Institute technical review on acute pancreatitis]. *Rev. Gastroenterol. Mex.* **72**, 257–85.
36. TOOULI, J. *et al.* Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **17**, S15–S39 (2002).
37. Banks, P. A. & Freeman, M. L. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 2379–2400 (2006).
38. Otsuki, M. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* **19**, (2013).
39. tenner s, baillie j, deWitt j, vege ss. management of acute pancreatitis. in *american college of gastroenterology guideline* 108(9)-1400 (2013).
40. Peery, A. F. *et al.* Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology* **143**, 1179-1187.e3 (2012).
41. Eugene P. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 816–18 (1998).
42. Grady, T., Saluja, A., Kaiser, A. & Steer, M. Edema and intrapancreatic trypsinogen activation precede glutathione depletion during caerulein pancreatitis. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* **271**, G20–G26 (1996).
43. Bhatia, M. *et al.* Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* **280**,

- G974–G978 (2001).
44. Biliar T, Anderson D, Hunter J, Brunicardi F, Dunn D, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery. in *Schwartz's Principles of Surgery* 1489–99 (2004).
 45. C, A. *Manual of Gastroenterology: Diagnosis and Therapy (Lippincott Manual Series)*. (2002).
 46. Gorelick, F. Acute pancreatitis. in *Textbook of Gastroenterology* 2064–90 (1995).
 47. MENNECIER, D. *et al.* Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroentérologie Clin. Biol.* **31**, 664–667 (2007).
 48. Gan, S. I. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World J. Gastroenterol.* **12**, 7197 (2006).
 49. Sekimoto, M. *et al.* JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **13**, 10–24 (2006).
 50. Spanier, B. W. M., Dijkgraaf, M. G. W. & Bruno, M. J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **22**, 45–63 (2008).
 51. Lankisch, P. G., Assmus, C., Lehnick, D., Maisonneuve, P. & Lowenfels, A. B. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig. Dis. Sci.* **46**, 2470–4 (2001).
 52. van Geenen, E. J. M., van der Peet, D. L., Bhagirath, P., Mulder, C. J. J. & Bruno, M. J. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 495–502 (2010).
 53. Rollán, A., Guzmán, S., Pimentel, F. & Nervi, F. Catabolism of chylomicron remnants in patients with previous acute pancreatitis. *Gastroenterology* **98**, 1649–1654 (1990).
 54. Migliori, M., Manca, M., Santini, D., Pezzilli, R. & Gullo, L. Does Acute Alcoholic Pancreatitis Precede the Chronic Form or Is the Opposite True? *J. Clin. Gastroenterol.* **38**, 272–275 (2004).
 55. Ammann, R., Heitz, P. & Kloppel, G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: A prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology* **111**, 224–231 (1996).
 56. Yang, A. L. Epidemiology of Alcohol-Related Liver and Pancreatic Disease in

- the United States. *Arch. Intern. Med.* **168**, 649 (2008).
57. Yadav, D., Papachristou, G. I. & Whitcomb, D. C. Alcohol-Associated Pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* **36**, 219–238 (2007).
 58. YEN, S., HSIEH, C.-C. & MACMAHON, B. CONSUMPTION OF ALCOHOL AND TOBACCO AND OTHER RISK FACTORS FOR PANCREATITIS. *Am. J. Epidemiol.* **116**, 407–414 (1982).
 59. Gullo, L. *et al.* Acute Pancreatitis in Five European Countries: Etiology and Mortality. *Pancreas* **24**, 223–227 (2002).
 60. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference. Chicago, Illinois, USA, November 2002. *Pancreas* **27**, 281–355 (2003).
 61. Murphy, M. J., Sheng, X., MacDonald, T. M. & Wei, L. Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis. *JAMA Intern. Med.* **173**, 162 (2013).
 62. Fortson, M. R., Freedman, S. N. & Webster, P. D. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **90**, 2134–9 (1995).
 63. Shearer, M. G. & Imrie, C. W. Parathyroid hormone levels, hyperparathyroidism and acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* **73**, 282–284 (2005).
 64. Griesbacher, T. Kallikrein-Kinin System in Acute Pancreatitis: Potential of B2-Bradykinin Antagonists and Kallikrein Inhibitors. *Pharmacology* **60**, 113–120 (2000).
 65. Underwood, T. W. & Frye, C. B. Drug-induced pancreatitis. *Clin. Pharm.* **12**, 440–8 (1993).
 66. Frick, T. W., Speiser, D. E., Bimmler, D. & Largiadèr, F. Drug-Induced Acute Pancreatitis: Further Criticism. *Dig. Dis.* **11**, 113–132 (1993).
 67. Sinclair, D. B., Berg, M. & Breault, R. Valproic Acid—Induced Pancreatitis in Childhood Epilepsy: Case Series and Review. *J. Child Neurol.* **19**, 498–502 (2004).
 68. Tkáč, I. & Raz, I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **40**, 284–286 (2017).
 69. Petrou, A. *et al.* Acute recurrent pancreatitis: a possible clinical manifestation of ampullary cancer. *JOP* **12**, 593–7 (2011).
 70. Kohler, H. & Lankisch, P. G. Acute Pancreatitis and Hyperamylasaemia in

- Pancreatic Carcinoma. *Pancreas* **2**, 117–119 (1987).
71. Parenti, D. M., Steinberg, W. & Kang, P. Infectious Causes of Acute Pancreatitis. *Pancreas* **13**, 356–371 (1996).
 72. Ravi Kanth, V. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* **5**, 427 (2014).
 73. WARSHAW, A. L. & O'HARA, P. J. Susceptibility of the Pancreas to Ischemic Injury in Shock. *Ann. Surg.* **188**, 197–201 (1978).
 74. Cappell, M. S. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Med. Clin. North Am.* **92**, 889–923 (2008).
 75. L, G. Goldman's Cecil Medicine. in *Goldman's Cecil Medicine* 1070–75 (2011).
 76. Bhatia, M. & Moochhala, S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J. Pathol.* **202**, 145–156 (2004).
 77. Mayumi, T. *et al.* Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **13**, 61–67 (2006).
 78. Taşkın B, Nazlı O, Ç. A. Akut Pankreatit Olgularının Değerlendirilmesi. *Klin. ve Deney. Cerrahi Derg.* **3:235**, (1995).
 79. Kasper D. L, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson J.II, F. A. S. Harrison's Principles of Internal Medicine. in *Harrison's Principles of Internal Medicine* 1896–1902 (2004).
 80. Yeo CJ, C. J. Textbook of Surgery: the Biological Basis of Modern Surgical Practice. in *Textbook of Surgery: the Biological Basis of Modern Surgical Practice* 1156–1165 (1997).
 81. Banks, P. Acute Pancreatitis. in *Bonkus Gastroenterology* 2888–2917 (1995).
 82. Dupuis, C. S. *et al.* Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications. *Gastrointest. Interv.* **2**, 36–46 (2013).
 83. Dickson, A. P. & Imrie, C. W. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* **159**, 343–7 (1984).
 84. Yadav, D., Agarwal, N. & Pitchumoni, C. S. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **97**, 1309–1318 (2002).
 85. Frank, B. & Gottlieb, K. Amylase Normal, Lipase Elevated: Is It Pancreatitis? *Am. J. Gastroenterol.* **94**, 463–469 (1999).

86. Gwozdz, G. P., Steinberg, W. M., Werner, M., Henry, J. P. & Pauley, C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin. Chim. Acta* **187**, 243–254 (1990).
87. Dervenis, C. *et al.* Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int. J. Pancreatol.* **25**, 195–210 (1999).
88. Tenner, S. *et al.* Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* **21**, 105–110 (1997).
89. Huang, Q.-L., Qian, Z.-X. & Li, H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* **57**, 1295–9.
90. Khan, Z. *et al.* Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am. J. Gastroenterol.* **97**, 1973–1977 (2002).
91. M., L. Assessment of clinical severity and prognosis. In: *The Pancreas. Assess. Clin. Sev. Progn. Pancreas* 489 (1998).
92. Pongprasobchai, S. *et al.* Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein for the Prediction of Severity of Acute Pancreatitis. *Pancreas* **39**, 1226–1230 (2010).
93. Malecka-Panas, E., Gasiorowska, A., Kropiwnicka, A., Zlobinska, A. & Drzewoski, J. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* **49**, 1707–12.
94. Bracey, E., *et al.* Pulse oximetry in acute pancreatitis; independent predictor of severity. *Br. J. Surg.* **90:126**, (2003).
95. Brown, A., Orav, J. & Banks, P. A. Hemoconcentration Is an Early Marker for Organ Failure and Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas* **20**, 367–372 (2000).
96. Fidler, H. *et al.* The Familial Mediterranean Fever (MEVF) Gene as a Modifier of Crohn's Disease. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 338–343 (2005).
97. Lankisch, P. G., Dröge, M. & Becher, R. Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **89**, 1849–51 (1994).

98. Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J. & Ranson, J. H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* **174**, 331–336 (1990).
99. Balthazar, E. J. *et al.* Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* **156**, 767–772 (1985).
100. Neoptolemos, J. *et al.* Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* **355**, 1955–1960 (2000).
101. Menger, M. D., Plusczyk, T. & Vollmar, B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **8**, 187–194 (2001).
102. M., B. *Acute Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy.* (1999).
103. Lecesne, R., Taourel, P., Bret, P. M., Atri, M. & Reinhold, C. Acute Pancreatitis: Interobserver Agreement and Correlation of CT and MR Cholangiopancreatography with Outcome. *Radiology* **211**, 727–735 (1999).
104. Štimac, D. *et al.* The Role of Nonenhanced Magnetic Resonance Imaging in the Early Assessment of Acute Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **102**, 997–1004 (2007).
105. Morgan, D. E., Baron, T. H., Smith, J. K., Robbin, M. L. & Kenney, P. J. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology* **203**, 773–778 (1997).
106. Nichols, M. T., Russ, P. D. & Chen, Y. K. Pancreatic Imaging. *Pancreas* **33**, 211–220 (2006).
107. Kimura, Y. *et al.* JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **13**, 56–60 (2006).
108. Bradley, E. L. A Clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis. *Arch. Surg.* **128**, 586 (1993).
109. Corfield, A. P. *et al.* PREDICTION OF SEVERITY IN ACUTE PANCREATITIS: PROSPECTIVE COMPARISON OF THREE PROGNOSTIC INDICES. *Lancet* **326**, 403–407 (1985).
110. Hirota, M. *et al.* JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **13**,

- 33–41 (2006).
111. Martínez, J. *et al.* Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: An updated meta-analysis. *Pancreatology* **6**, 206–209 (2006).
 112. Papachristou, G. I., Papachristou, D. J., Avula, H., Slivka, A. & Whitcomb, D. C. Obesity Increases the Severity of Acute Pancreatitis: Performance of APACHE-O Score and Correlation with the Inflammatory Response. *Pancreatology* **6**, 279–285 (2006).
 113. Mofidi, R. *et al.* Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* **93**, 738–744 (2006).
 114. Singh, V. K. *et al.* Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Severe Acute Pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 1247–1251 (2009).
 115. Wu, B. U. *et al.* The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* **57**, 1698–1703 (2008).
 116. D’Egidio, A. & Schein, M. Pancreatic pseudocysts: A proposed classification and its management implications. *Br. J. Surg.* **78**, 981–984 (2005).
 117. Banks, P. A. *et al.* Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* **62**, 102–111 (2013).
 118. Easler, J. *et al.* Portosplenomesenteric Venous Thrombosis in Patients With Acute Pancreatitis Is Associated With Pancreatic Necrosis and Usually Has a Benign Course. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 854–862 (2014).
 119. Nadkarni, N. A., Khanna, S. & Vege, S. S. Splanchnic Venous Thrombosis and Pancreatitis. *Pancreas* **42**, 924–931 (2013).
 120. pekmezci salih. *hepatobiliyer sistem ve pankreas hastalıkları*. <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/28/2828SP.pdf>.
 121. koyuncu ayhan, gökgöz şehsuvar. *akut pankreatitte görülen sistemik komplikasyonlar*. <http://eskidergi.cumhuriyet.edu.tr/makale/2220.pdf> (2001).
 122. Bhatia, M. *et al.* Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J. Pathol.* **190**, 117–25 (2000).
 123. McKay, C., Imrie, C. W. & Baxter, J. N. Mononuclear Phagocyte Activation and

- Acute Pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* **31**, 32–36 (1996).
124. Wu, B. U. *et al.* Lactated Ringer's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 710-717.e1 (2011).
125. Wu, B. U. & Conwell, D. L. Acute Pancreatitis Part I: Approach to Early Management. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 410–416 (2010).
126. Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Conwell, D. L. & Banks, P. A. Early Changes in Blood Urea Nitrogen Predict Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* **137**, 129–135 (2009).
127. Whitcomb, D. C. *et al.* Angiopoietin-2, a Regulator of Vascular Permeability in Inflammation, Is Associated With Persistent Organ Failure in Patients With Acute Pancreatitis From the United States and Germany. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 2287–2292 (2010).
128. Helm, J. F. *et al.* Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut* **29**, 1402–1407 (1988).
129. Basurto Ona, X., Rigau Comas, D. & Urrútia, G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2013)
doi:10.1002/14651858.CD009179.pub2.
130. Sharma, V. K. & Howden, C. W. Prophylactic Antibiotic Administration Reduces Sepsis and Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Pancreas* **22**, 28–31 (2001).
131. Eckerwall, G. E., Tingstedt, B. B. Å., Bergenzaun, P. E. & Andersson, R. G. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—A randomized clinical study. *Clin. Nutr.* **26**, 758–763 (2007).
132. Vaughn, V. M. *et al.* Early Versus Delayed Feeding in Patients With Acute Pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* **166**, 883 (2017).
133. İNCE ALİ TÜZÜN, YILDIZ KEMAL, B. B. AKUT PANKREATİT. *KOCAELİ TIP DERGİSİ* 50–58 (2012).
134. Chen, P. *et al.* Pilot Study of Urgent Endoscopic Intervention Without Fluoroscopy on Patients With Severe Acute Biliary Pancreatitis in the Intensive Care Unit. *Pancreas* **39**, 398–402 (2010).

135. Tse, F. & Yuan, Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2012) doi:10.1002/14651858.CD009779.pub2.
136. Heinrich, S., Sch??fer, M., Rousson, V. & Clavien, P.-A. Evidence-Based Treatment of Acute Pancreatitis. *Ann. Surg.* **243**, 154–168 (2006).
137. Fagerhol, M. K., Dale, I. & Anderson, T. Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1). *Scand. J. Haematol.* **24**, 393–398 (2009).
138. Steinbakk, M. *et al.* Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* **336**, 763–765 (1990).
139. RØseth, A. G., Fagerhol, M. K., Aadland, E. & Schjøsby, H. Assessment of the Neutrophil Dominating Protein Calprotectin in Feces: A Methodologic Study. *Scand. J. Gastroenterol.* **27**, 793–798 (1992).
140. BRUN, J. G., ULVESTAD, E., FAGERHOL, M. K. & JONSSON, R. Effects of Human Calprotectin (L1) on In Vitro Immunoglobulin Synthesis. *Scand. J. Immunol.* **40**, 675–680 (1994).
141. Simard, J.-C., Girard, D. & Tessier, P. A. Induction of neutrophil degranulation by S100A9 via a MAPK-dependent mechanism. *J. Leukoc. Biol.* **87**, 905–914 (2010).
142. Pathirana, W. G. W., Chubb, S. P., Gillett, M. J. & Vasikaran, S. D. Faecal Calprotectin. *Clin. Biochem. Rev.* **39**, 77–90 (2018).
143. Ye, L. *et al.* Levels of Faecal Calprotectin and Magnetic Resonance Enterocolonography Correlate with Severity of Small Bowel Crohn’s Disease: A Retrospective Cohort Study. *Sci. Rep.* **7**, 1970 (2017).
144. Verdonk, R. C. *et al.* Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation: Risk Factors for Recurrence and De Novo Disease. *Am. J. Transplant.* **6**, 1422–1429 (2006).
145. Jalan, R. *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* **60**, 1310–24 (2014).
146. TOKMAK, S. & HARMANCI ÖZAKYOL, A. Elevated Levels of Fecal Calprotectin in Cirrhotic Patients and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Düzce Tıp Fakültesi Derg.* (2019) doi:10.18678/dtfd.653549.

147. Vavricka, S. R. *et al.* The Vampire Study: Significant elevation of faecal calprotectin in healthy volunteers after 300 ml blood ingestion mimicking upper gastrointestinal bleeding. *United Eur. Gastroenterol. J.* **6**, 1007–1014 (2018).
148. Manz, M. *et al.* Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol.* **12**, 5 (2012).
149. Carroccio, A. *et al.* Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin Assay in Distinguishing Organic Causes of Chronic Diarrhea from Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Study in Adults and Children. *Clin. Chem.* **49**, 861–867 (2003).
150. Komraus, M., Wos, H., Wiecek, S., Kajor, M. & Grzybowska-Chlebowczyk, U. Usefulness of faecal calprotectin measurement in children with various types of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm.* **2012**, 608249 (2012).
151. Chen, J. *et al.* Dysbiosis of intestinal microbiota and decrease in paneth cell antimicrobial peptide level during acute necrotizing pancreatitis in rats. *PLoS One* **12**, e0176583 (2017).
152. Carroccio, A. *et al.* Plasma Calprotectin Levels in Patients Suffering from Acute Pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* **51**, 1749–1753 (2006).
153. Pezzilli, R. *et al.* Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation. *J. Gastroenterol.* **42**, 754–760 (2007).
154. Demirbaş, F., Çaltepe, G., Abbasgulyev, H. & Kalaycı, A. G. Fecal calprotectin levels used as a noninvasive method for screening for chronic gastritis in pediatric patients. A descriptive study. *Sao Paulo Med. J.* (2021) doi:10.1590/1516-3180.2020.0765.r1.0904221.
155. Wirtz, T. H. *et al.* Association of Serum Calprotectin Concentrations with Mortality in Critically Ill and Septic Patients. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* **10**, (2020).
156. Larsson, A. *et al.* Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **80**, 156–161 (2020).
157. Lipcsey, M., Hanslin, K., Ståhlberg, J., Smekal, D. & Larsson, A. The time course of calprotectin liberation from human neutrophil granulocytes after *Escherichia*

- coli and endotoxin challenge. *Innate Immun.* **25**, 369–373 (2019).
158. Więcek, S., Woś, H., Kordys-Darmolińska, B., Sankiewicz-Szkółka, M. & Grzybowska-Chlebowczyk, U. The concentration of calprotectin in the stools of children with diagnosed cystic fibrosis. *Prz. Gastroenterol.* **12**, 38–43 (2017).
 159. Lee, Y. G. *et al.* Serum Calprotectin Is a Potential Marker in Patients with Asthma. *J. Korean Med. Sci.* **35**, e362 (2020).
 160. Machahua, C. *et al.* Serum calprotectin as new biomarker for disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-sectional study in two independent cohorts. *BMJ open Respir. Res.* **8**, (2021).
 161. Turina, M. C. *et al.* Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1746–8 (2014).
 162. Asan, G. *et al.* Can Calprotectin Show Subclinical Inflammation in Familial Mediterranean Fever Patients? *J. Korean Med. Sci.* **35**, e63 (2020).
 163. Ometto, F. *et al.* Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. **242**, 859–873 (2017).
 164. Wu, Y.-C., Chen, C.-S. & Chan, Y.-J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J. Chinese Med. Assoc.* **83**, 217–220 (2020).
 165. Shi, C. & Pamer, E. G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 762–74 (2011).
 166. Camp, J. V & Jonsson, C. B. A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease. *Front. Immunol.* **8**, 550 (2017).
 167. Chen, L. *et al.* Elevated serum levels of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* **17**, 992–994 (2020).
 168. Shi, H. *et al.* Neutrophil calprotectin identifies severe pulmonary disease in COVID-19. *J. Leukoc. Biol.* **109**, 67–72 (2021).
 169. Silvin, A. *et al.* Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell* **182**, 1401-1418.e18 (2020).
 170. Effenberger, M. *et al.* Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut* **69**, 1543–1544 (2020).
 171. Sharma, S. *et al.* S0078 Gender Differences in Outcomes of Acute Pancreatitis in

- Hospitalized Patients: Results From Nationwide Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **115**, S38–S39 (2020).
172. Gapp, J. *et al.* Trends and Outcomes of Hospitalizations Related to Acute Pancreatitis. *Pancreas* **48**, 548–554 (2019).
 173. Tandoğan, g;çoşkun, n;eroğlu, a;avcı, d;ırak, k;kıyıcı, M. akut pankreatitli hastalarda tedavi yaklaşımının retrospektif olarak incelenmesi. *şişli etfal eğitim ve araştırma Hastan. tıp bülteni* 8–15 (2012).
 174. Slavin, J. Management of necrotizing pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* **7**, 476 (2001).
 175. Yadav, D. & Lowenfels, A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* **144**, 1252–61 (2013).
 176. Bunn, S. K. *et al.* Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **33**, 14–22 (2001).
 177. Tøn, H. *et al.* Improved assay for fecal calprotectin. *Clin. Chim. Acta.* **292**, 41–54 (2000).
 178. Konikoff, M. R. & Denson, L. A. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **12**, 524–34 (2006).
 179. Tibble, J. *et al.* A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn’s disease. *Gut* **47**, 506–13 (2000).
 180. D’Angelo, F., Felley, C. & Frossard, J. L. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion* **95**, 293–301 (2017).
 181. Baldassarre, M. *et al.* Does Calprotectin Represent a Regulatory Factor in Host Defense or a Drug Target in Inflammatory Disease? *Endocrine, Metab. Immune Disord. Targets* **7**, 1–5 (2007).
 182. Alempijević, T. *et al.* The role of fecal calprotectin in assessment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol. Belg.* **77**, 302–5 (2014).
 183. Schoepfer, A. M. *et al.* Fecal Calprotectin More Accurately Reflects Endoscopic Activity of Ulcerative Colitis than the Lichtiger Index, C-reactive Protein, Platelets, Hemoglobin, and Blood Leukocytes. *Inflamm. Bowel Dis.* **19**, 332–341

- (2013).
184. Klingberg, E., Carlsten, H., Hilme, E., Hedberg, M. & Forsblad-d'Elia, H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand. J. Gastroenterol.* **47**, 435–44 (2012).
 185. De Bernardinis, M. *et al.* Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: A meta-analytic study. *Crit. Care Med.* **27**, 2272–2283 (1999).
 186. Simchuk, E. J., Traverso, L. W., Nukui, Y. & Kozarek, R. A. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am. J. Surg.* **179**, 352–355 (2000).
 187. Ercalik, C., Baskaya, M. C., Ozdem, S. & Butun, B. Investigation of asymptomatic intestinal inflammation in ankylosing spondylitis by fecal calprotectin. *Arab J. Gastroenterol.* (2021) doi:10.1016/j.ajg.2021.05.020.
 188. Gundling, F. *et al.* Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver Int.* **31**, 1406–1415 (2011).
 189. Mathuram Thiyagarajan, U., Ponnuswamy, A. & Thomas, R. Can Inflammatory Markers Foretell Aetiology and Prolonged Hospitalisation in Acute Pancreatitis? *Cureus* **13**, e12566 (2021).
 190. Panek, J., Kuśnierz-Cabala, B., Dolecki, M. & Pietron, J. Serum proinflammatory cytokine levels and white blood cell differential count in patients with different degrees of severity of acute alcoholic pancreatitis. *Pol. Przegl. Chir.* **84**, 230–7 (2012).
 191. Stirling, A. D., Moran, N. R., Kelly, M. E., Ridgway, P. F. & Conlon, K. C. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis - is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB (Oxford)*. **19**, 874–880 (2017).